



В.Ф. Войно-Ясенецкий

QUANTUM

SATIS

МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ



№ 3-4

ТОМ I

MEDICAL MAGAZINE

2017

Консультативно-диагностический центр был образован при слиянии консультативно-диагностического отделения НПЦ и Детской городской поликлиники №124 и располагается в отдельно стоящем здании по адресу: г. Москва, ул. Авиаторов, д. 22. КДЦ обеспечивает детей (более **21 000** человек) с прикрепленной территории высококачественной консультативной и амбулаторной помощью.



На приёме у офтальмолога



Солевая комната



УЧРЕДИТЕЛЬ:
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ ИМ. В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ»

ST.LUKA'S CLINICAL RESEARCH CENTER FOR CHILDREN

QUANTUM

SATIS

МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ

MEDICAL MAGAZINE

№3-4

ТОМ I

Председатель редакционного совета
А.Г. Притыко, д.м.н., профессор

Главный редактор
Т.А. Шароев, д.м.н., профессор

Зам. гл. редактора
Е.В. Неудахин, д.м.н., профессор

Научный редактор
А.В. Петриченко, к.м.н.

Ответственный секретарь
Н.Р. Бархударова, к.м.н.

Редакционная коллегия

С.О. Айвазян, к.м.н.
И.В. Бурков, д.м.н., профессор
С.С. Жилина, к.м.н., доцент
В.А. Заричанский, д.м.н.
С.В. Колесов, д.м.н., профессор
Т.И. Мещерякова, к.м.н.
В.Л. Петраки, к.м.н.
Г.Г. Прокопьев, к.м.н., доцент
М.С. Савенкова, д.м.н., профессор
К.Ф. Савлаев, к.м.н.
Е.Ю. Сергиенко, д.м.н., профессор
Е.И. Сидоренко, академик РАН
Е.Е. Сидоренко, к.м.н.
Л.Е. Цыпин, д.м.н., профессор
И.А. Шавырин, к.м.н.
Р.В. Шишков, д.м.н., профессор
П.В. Шумилов, д.м.н., профессор

Редакционный совет

С.А. Воловец, д.м.н., профессор
Н.Н. Володин, академик РАН
В.П. Зыков, д.м.н., профессор
Н.М. Иванова, д.м.н., профессор
Л.И. Ильенко, д.м.н., профессор
А.А. Очуренко, д.м.н., профессор
А.Ю. Разумовский, член-корреспондент РАН
В.М. Розинов, д.м.н., профессор
Ж.Б. Семёнова, к.м.н.
О.А. Тиганова, к.м.н., доцент
Энрико Кастелли, дипломированный врач
детской больницы Бамбино Джезу (Италия)
Дьюла Талоши, дипломированный врач, доктор философии,
университетская клиника города Кечкемет (Венгрия)

Редакция

Заведующая редакцией М.В. Сырова

Руководитель службы по связям с общественностью и СМИ
ГУБЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» В.Б. Лаптев

Перевод: Д.Е. Куликова
Корректор Е.Г. Сербина
Дизайн: С.В. Морозов
Верстка: И.А. Кобзев

Издатель:

ИП СЫРОВА МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА

Адрес редакции: 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38

Адрес для корреспонденции: syrova@gmail.com

По вопросам рекламы обращаться по тел.: + 7 (925) 518-43-18

Подписано в печать 5.12.2017. Формат бумаги (70x100)1/16. Печать офсетная.
Печ. листов 8. Тираж 1000 экз. Цена договорная.

Все права защищены. Перепечатка материалов журнала невозможна
без письменного разрешения редакции. Редакция журнала не несет
ответственности за достоверность информации в материалах на правах рекламы.

Chairman of the Editorial Board:
A.G. Prityko, M. D., Prof.

Chief Editor
T.A. Sharoev, M. D., Prof.

Deputy Chief Editor
E.V. Neudakhin, M. D., Prof.

Science Editor
A.V. Petrichenko, Candidate of Medical Sciences

Executive Editor
N.R. Barkhudarova, Candidate of Medical Sciences

The Editorial Board

S.O. Ayvasyan, Candidate of Medical Sciences
I.V. Burkov, M. D., Prof.
S.S. Zhilina, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor
V.A. Zarichansky, M. D.
S.V. Kolesov, M. D., Prof.
T.I. Mescheryakova, Candidate of Medical Sciences
V.L. Petraki, Candidate of Medical Sciences
G.G. Prokopiev, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor
M.S. Savenkova, M. D., Prof.
K.F. Savlaev, Candidate of Medical Sciences
E.Yu. Sergienko, M. D., Prof.
E.I. Sidorenko, member of the Russian Academy of Sciences
E.E. Sidorenko, Candidate of Medical Sciences
L.E. Tsylin, M. D., Prof.
I.A. Shavyrin, Candidate of Medical Sciences
R.V. Shyshkov, M. D., Prof.
P.V. Shumilov, M. D., Prof.

The Editorial Team

S.A. Volovets, M. D., Prof.
N.N. Volodin, member of the Russian Academy of Sciences
V.P. Zykov, M. D., Prof.
N.M. Ivanova, M. D., Prof.
L.I. Ilyenko, M. D., Prof.
A.A. Ochkurenko, M. D., Prof.
A.Yu. Razumovsky, corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
V.M. Rosinov, M. D., Prof.
Zh.B. Semyonova, Candidate of Medical Sciences
O.A. Tiganova, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor
Enrico Castelli, MD, Bambino Cezu Children's Hospital
Gyula Talosi MD, Ph.D, Head of Paediatrics
Bacs-Kiskun County Hospital

Editorial Office

Managing Editor: M.V. Syrova
Head Public Relations Office
of the St. Luka's Clinical Research Center for Children V.B. Laptev
Translated by: D.E. Kulikova
Corrected by: E.G. Serbina
Designed by: S.V. Morosov
Layout: I.A. Kobzev

Founder and publisher

SYROVA MARINA VLADIMIROVNA IE
Editorial address: 38, Aviatorov street, Moscow, Russia, 119620
E-mail address: syrova@gmail.com
Phone: +7 (925) 518-43-18



СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

- Притыко А.Г., Неудахин Е.В., Бурков И.В., Голованев П.С., Тенцер В.В.
ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С КРАНИОСИНОСТОЗАМИ. 6

ВНИМАНИЕ ГРИПП!

- Савенкова М.С., Магро А.С., Абрамова Н.А., Исаева Е.И.
ГРИПП У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ 13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Ананьева Т.В., Карпин С.Л., Айвазян С.О., Троицкий А.А.
РЕДКИЕ ФЕНОМЕНЫ В НОРМАЛЬНОЙ ЭЭГ ЧЕЛОВЕКА. 21
- Петраки В.Л., Притыко А.Г., Симерницкий Б.П., Асадов Р.Н., Ишутна Ю.Л., Прокопьев Г.Г.
ПЕРИНАТАЛЬНАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ – НАПРАВЛЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГБУЗ «НПЦ СПЕЦ. МЕД. ПОМОЩИ ДЕТЯМ ДЗМ» 29
- Богородицкая А.В., Радциг Е.Ю., Сарафанова М.Е., Притыко А.Г.
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СКРЫТОЙ РАСЩЕЛИНОЙ НЕБА. 37
- Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Ананьева Т.В., Лукьянова Е.Г., Сушко Л.М., Прокопьева Н.П., Карпин С.Л.,
Осипова К.В., Айвазян С.О., Брюханова Н.О., Канивец И.В., Коновалов Ф.А., Толмачева Е.Р., Притыко А.Г.
РЕДКИЕ МУТАЦИИ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ: ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ 41
- Шароев Т.А., Иванова Н.М., Нестерова Ю.А., Полушкина О.Б., Нишонов Д.К., Савлаев К.Ф., Петриченко А.В., Корнеева А.В.,
Рохоев М.А., Постникова Т.В., Ишутина Ю.Л., Ворона Л.Д., Климчук О.В.
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ
ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (ПО МАТЕРИАЛАМ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ЗА ПЕРИОД 2010–2017 ГОДЫ) 56
- Шавырин И.А., Кудряков С.А., Колесов С.В.
КОРРЕКЦИЯ СКОЛИОЗОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ. 66
- Абрамов А.А., Притыко А.Г., Неудахин Е.В., Иванова Н.М., Мещерякова Т.И., Лукаш Е.Н.
РОЛЬ микроРНК В РАЗВИТИИ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ 73

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Лукьянова Е.Г., Айвазян С.О., Осипова К.В., Сушко Л.М., Кожанова Т.В., Жилина С.С., Пырьева Е.А., Сорвачева Т.Н., Притыко А.Г.
СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗЫ I ТИПА (GLUT1) И ПРИМЕНЕНИЕ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ В ЛЕЧЕНИИ
БОЛЕЗНИ ДЕ ВИВО. 83

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ

- Соколов П.Л., Притыко А.Г., Климчук О.В., Трухан А.Н.
КРИТЕРИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА
В ПАЛЛИАТИВНОЙ ПЕДИАТРИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА 92
- Соколов П.Л., Притыко А.Г., Трухан А.Н., Лапшина Н.В., Киселева В.А.
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ. 96

СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО

- Коренева М.В., Демкина С.И.
ОСОБЕННОСТИ СЕСТРИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА. 101

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Батоев С.Д.
ЧИТИНСКАЯ И ВЕРХНЕУДИНСКАЯ ОБЩИНЫ СЕСТЕР МИЛОСЕРДИЯ В ИСТОРИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЗАБАЙКАЛЬЯ 107
- ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ 116

CONTENT

LECTURE

- Prityko A.G., Neudakhin E.V., Burkov E.V., Golovanev P.S., Tentser V.V.
INTEGRATED APPROACH TO CHILDREN WITH CRANIOSYSTEINS 6

ATTENTION: INFLUENZA IS HERE!

- Savenkova M.S., Magro A.S., Abramova N.A., Isaeva E.I.
INFLUENZA IN CHILDREN: DIAGNOSTICS AND TREATMENT 13

ORIGINAL ARTICLES

- Ananyeva T.V., Karpin S.L., Aivazyan S.O., Troitsky A.A.
RARE PHENOMENONS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL EEG 21
- Petraki V.L., Prityko A.G., Simernitsky B.P., Asadov R.N., Ishutna Yu.L., Prokopiev G.G.
PERINATAL NEUROSURGERY IS THE DIRECTION OF THE ST. LUKA'S CLINICAL RESEARCH CENTER FOR CHILDREN 29
- Bogoroditskaya A.V., Radtsyg E.Yu., Sarafanova M.E., Prityko A.G.
MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HIDDEN CLEFT PALATE 37
- Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Ananyeva T.V., Lukyanova E.G., Sushko L.M., Prokopieva H.P., Karpin S.L.,
Osipova K.V., Ayvasyan S.O., Bryukhanova N.O., Kanivets I.V., Konovalov F.A., Tolmachyova E.R., Prityko A. G.
RARE MUTATIONS IN EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN: GENOTYPE AND PHENOTYPE CORRELATIONS 41
- Sharoev T.A., Ivanova N.M., Nesterova Yu. A., Polushkina O.B., Nishonov D.K., Savlaev K.F., Petrichenko A.V., Korneeva A.V.,
Rokhoev M.A., Postnikova T.V., Ishutina Yu. L., Vorona L.D., Klimchuk O.V.
CHARACTERISTICS OF DIAGNOSTICS AND COMPLEX THERAPY OF SOLID MALIGNANT TUMORS IN INFANTS 56
(BASED ON THE DATA OF THE ONCOLOGY DEPARTMENT OBTAINED IN 2010-2017) 56
- Shavyrin I.A., Kudryakov S.A., Kolesov S.V.
SCOLIOSIS CORRECTION IN PATIENTS WITH INFANTILE CEREBRAL PALSY 66
- Abramov A.A., Prityko A.G., Neudakhin E.V., Ivanova N.M., Mescheryakova T.I., Lukash E.N.
ROLE OF microRNA IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROGENIC DISTURBANCES IN CHILDREN WITH SOLID TUMORS 73

CLINICAL OBSERVATIONS

- Lukyanova E.G., Ayvasyan S.O., Osipova K.V., Sushko L.M., Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Pyrieva E.A., Sorvachyova T.N., Prityko A.G.
GLUCOSE TRANSPORTER I DEFICIENCY SYNDROME (GLUT1) AND KETOGENIC DIET IN TREATMENT
OF DE VIVO DISEASE 83

PALLIATIVE HELP

- Sokolov P.L., Prityko A.G., Klimchuk O.V., Trukhan A.N.
CRITERIA OF MEDICAL CARE QUALITY CONTROL AND ESTIMATION OF PATIENT CONDITION DYNAMICS IN PALLIATIVE
PEDIATRICS IN A CLINICAL SETTING 92
- Sokolov P.L., Prityko A.G., Trukhan A.N., Lapshina N.V., Kiseleva V.A.
PROFESSIONAL AND ETHICAL ASPECTS OF PALLIATIVE CARE RENDERED TO CHILDREN WITH A NEUROLOGIC
PATHOLOGY 96

NURSING CARE

- Koreneva M.V., Demkina S.I.
PECULIARITIES OF NURSING CARE OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS 101

HISTORY OF MEDICINE

- Batoev S.D.
CHITA AND VERKHNEUDINSK NURSE COMMUNITY IN HEALTHCARE HISTORY OF THE TRANSBAIKAL REGION 107
- REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SENT TO THE JOURNAL 116

ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С КРАНИОСИНОСТОЗАМИ

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»

Prityko A.G., Neudakhin E.V., Burkov E.V., Golovanev P.S., Tentser V.V.

INTEGRATED APPROACH TO CHILDREN WITH CRANIOSYSTEINS

St.Luka's Clinical Research Center for Children

Природа дает одной части то,
что она забирает у другой части.

Аристотель, 388–322 до н.э.

'Nature provides one part with
something it takes from another part'

Aristotle, 388–322 B. C. E.

Резюме

Системный подход к любому патологическому состоянию позволяет выделить взаимосвязь различных отклонений в органах и системах организма, определить ведущие триггерные факторы, влияющие на состояние здоровья пациента. Такой подход позволяет лечить не болезнь, а больного с его индивидуальными особенностями. У детей с краниосиностозами, с нарушением эмбрионального развития отмечаются структурные и функциональные отклонения в различных органах и системах организма, которые проявляются различными дезадаптивными расстройствами и оказывают качественное влияние на течение пред- и послеоперационного периодов, что требует проведения определенных корреляционных мероприятий.

Ключевые слова: краниосиностозы, дети, гомеостаз развития, адаптационные реакции, классификация

Abstract

The systemic approach to any pathological condition helps to reveal an interrelation between various deviations in the body's organs and systems, determine the leading trigger factors affecting the patient's health. Using the approach we can treat not a disease but a patient with his/her personal traits. Children with craniosynostoses and disturbances of embryogenic development have structural and functional abnormalities in different organs and systems manifested as various maladaptive disturbances and produce a qualitative effect on the course of pre- and postoperation periods. It requires certain correlation activities.

Key words: craniosynostoses, children, development homeostasis, adaptation reactions, classification

Организм – целостная система, строение которой определяется ее функциями. «Никакое изменение не может обнаружиться в одной части организма без того, чтобы не вызвать соответствующие изменения во всех остальных частях» (Кювье Ж., 1769–1832). Следовательно, при отклонениях в строении какого-то органа и связанного с этим его функционального состояния неизбежно возникают компенсаторные сдвиги в других органах и системах организма.

Фундаментальное свойство всех биологических систем – отвечать адаптивной реакцией на повреждающее воздействие с целью выполнения генетической программы онтогенетического развития. Морфологические и физиологические корреляции между органами и системами организма детерминированы факторами эмбрионального и онтогенетического формообразования. Пренатальное действие повреждающих факторов опосредовано системными реак-

циями развивающегося организма [1]. Стабилизация эмбрионального развития осуществляется морфогенетической системой, обеспечивающей гомеостаз развития. В период эмбрионального развития основополагающую роль играют генетически запрограммированные адаптивные реакции гомеостаза развития. Основными детерминантами риска развития заболеваний у человека являются гены и факторы окружающей среды. Особенно высокие риски нарушения обеспечения жизнедеятельности организма характерны для раннего онтогенеза. Этот период ассоциирован с формированием регуляторных механизмов на всех иерархических уровнях (клеточном, тканевом, системном). Под действием повреждающих факторов в этот период возникают нарушения закономерностей формирования регуляторных механизмов, что может привести к расстройству адаптивных реакций, к развитию у потомства морфологических и функциональных отклонений [2].

На основании анализа данных исследования пренатального и постнатального развития организма при действии на него повреждающих факторов в пренатальный период была сформулирована теория «фетального программирования» [3]. Согласно этой теории повреждающее действие неблагоприятных факторов в пренатальный период может быть связано с двумя механизмами: с прямым тератогенным воздействием и с нарушением адаптационных механизмов. Следует отметить, что адаптивные реакции в начале развития, как правило, гиперактивны, так как они базируются на принципе «опережающего отражения», то есть приспособления к будущим, еще не наступившим событиям. При этом «адаптация к внешней среде нередко приобретает ценой значительных морфологических и функциональных сдвигов, уходящих в область нозологии» [4]. Нарушение адаптационных механизмов может проявляться в виде ремоделирования тканевого развития, нейроиммуноэндокринных изменений, стойких повреждений генной экспрессии.

Любой агент, способный хоть в какой-то степени нарушить течение эмбрионального развития, почти всегда вызывает изменения нейрогенной реактивности у будущего потомства. Это суждение подчеркивает выраженную чувствительность нервной системы к повреждающим пренатальным воздействиям. Морфологической основой нарушения нейрогенной реактивности является задержка морфогенетического дрейфа нейронов [5]. Следовательно, выраженность изменений реактивности нервной системы у потом-

ства зависит не столько от особенностей повреждающих факторов, сколько от интенсивности реакций гомеостаза развития. С позиции информационных представлений комплекс реакций, обеспечивающих гомеостаз развития, рассматривается как саморегулирующая система, контролирующая становление реактивности будущего организма. Между отдельными составляющими развивающегося организма существуют индукционные взаимоотношения («коадаптивные» по терминологии системологии), которые обеспечивают его структурное и функциональное единство. Применительно к становлению общей нервноиммуноэндокринной регуляции коадаптация развития ее подсистем (эндокринной, иммунной и нервной) означает, что каждый этап становления регуляторных свойств каждой из них «подстраивается» под сформированные свойства перечисленных подсистем. Из этих трех составляющих общей нервноиммуноэндокринной регуляции будущего организма первой начинает функционировать эндокринная система. В связи с этим пренатальное повреждающее воздействие в эмбриональном периоде способствует повышению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой гормональной активности [6], что сопровождается снижением пролиферативной активности клеток, внутренних органов, их более ранней дифференцировкой, а также программированием дисфункции эндотелия кровеносных сосудов. Дальнейшее становление адаптивных реакций характеризуется недоразвитием онтогенетически более поздних по отношению к эндокринному – иммунного и нервного компонентов регуляции, что сопровождается нарушением становления реактивности последних [7].

Изменение экспрессии генов – фундаментальный механизм влияния повреждающих факторов в пренатальном периоде. Воздействие на экспрессию генов осуществляется двумя путями: 1) посредством нарушения транскрипционных факторов, промоторов и супрессоров генов, 2) с помощью эпигенетической модификации ДНК. Нарушение экспрессии генов может быть как причиной, так и следствием ремоделирования тканей, а также изменений со стороны эндокринной системы [6]. Обращают на себя внимание данные литературы о том, что важную роль в процессах фетального программирования играют некоторые аминокислоты, которые, являясь структурными компонентами белков и гормонов, принимают участие в регуляции экспрессии генов, в фосфорилировании белков. Так, глицин способ-

ствуется уменьшению развития ожирения, провоспалительных реакций, гипертензии. L-карнитин, который синтезируется из лизина и метионина, улучшает метаболизм глюкозы, повышает чувствительность к инсулину, стимулирует образование энергии. Важное место в процессах фетального программирования отводится витаминам группы В и фолиевой кислоте. Последняя влияет на экспрессию генов путем регуляции их метилирования.

Кранио-фациальные мальформации в 90% случаев – это не изолированные пороки развития, а частные проявления целого комплекса сочетанной внутриутробной патологии, ассоциированной со 2–4-м жаберными карманами. В связи с этим у детей с кранио-фациальной мальформацией часто отмечается сочетанная врожденная патология ЦНС, иммунной и сердечно-сосудистой систем [9].

По данным ВОЗ, около 7% живорожденных детей имеют врожденные пороки и уродства черепно-лицевой области. Они занимают 3-е место среди всех видов врожденных аномалий. Распространенность краниосиностозов составляет 1:2000–1:4000 [10]. В России каждый год рождается от 3500 до 5000 детей с такой патологией, лечение и реабилитация которых приобретает характер сложной комплексной медико-социальной проблемы для врачей разных специальностей. В этиологии врожденных пороков развития черепно-лицевой области ведущую роль играют внешнесредовые и генетические факторы. По данным клинико-генеалогических исследований, у 85% детей указанные пороки были спорадическими, у 15% – семейными. Семейные пороки в 18% случаев являются моногенными, в 7,5% – хромосомными, в 12% – с неустановленным типом наследования, в 62,5% – мультифакториальными [11]. Мультифакториальный характер заболевания складывается из суммарного (аддитивного) действия нескольких генных мутаций при условии воздействия неблагоприятных факторов внешней среды [12, 13].

Одним из пороков черепно-лицевой деформации является краниосиностоз, который сопряжен с изменениями и нарушениями в других органах и системах организма. Наличие дополнительных фенотипических или морфологических изменений свидетельствует о наличии синдрома. В настоящее время описано более 70 синдромальных форм краниосиностозов.

Учитывая разнообразный характер краниосиностозов, можно ожидать разный исход их оперативного лечения. У детей с хромосомными аномалиями, как правило, отмечаются дефекты иммунитета и ре-

генерации, что может приводить к развитию ранних и поздних осложнений. У детей с моногенными формами порока возможен его рецидив, так как действие мутантного гена продолжается и после оперативного лечения, что сопровождается нарушением дальнейшего развития тканей. Кроме того, при ведении детей с краниосиностозами необходимо учитывать и сочетанные изменения со стороны внутренних органов. Изменения последних при несиндромальных формах краниосиностозов могут быть следствием разнообразных тератогенных воздействий во внутриутробном периоде и проявляться структурно-функциональными и/или (только) функциональными нарушениями, обусловленными в основном расстройством процессов регуляции. Исходя из вышеуказанного, программа ведения детей с краниосиностозами должна включать оценку и соматического статуса ребенка как на функциональном, так и на морфологическом уровне. Это позволит не только правильно сформулировать диагноз, но и определить концепцию предоперационной подготовки, объем оперативного лечения и особенности ведения детей в послеоперационном периоде.

Цель исследования: улучшение качества диагностики и результатов лечения краниосиностозов у детей с учетом оценки генетических и соматических аспектов, усовершенствование классификации.

Материалы и методы

К данному исследованию мы подходили с позиции интегральной медицины, с позиции теории сочетанных эмбриопатий (наличие видимого порока развития, как правило, сочетается с пороками развития внутренних органов и целых систем организма), а также с позиции теории «фетального программирования» (наличие отсроченных заболеваний организма при пренатальном его повреждении). При этом учитывалось интегральное взаимодействие и процессов повреждения систем организма, и процессов адаптации при обеспечении жизнедеятельности организма.

Под нашим наблюдением в НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы находилось 55 детей с различными формами краниосиностозов в возрасте от 6 месяцев до 15 лет. Все дети осматривались черепно-лицевым хирургом, педиатром, неврологом и генетиком, которые определяли необходимый перечень инструментальных и лабораторных методов исследования. Как правило, программа обследования наблюдае-

мых детей включала: рентгенологическое исследование черепа, проведение компьютерной томографии головного мозга и черепа, нейросонографию (у маленьких детей при открытом большом родничке), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ЭКГ, эхокардиографию (Эхо-КГ), кардиоинтервалографию (КИГ), УЗИ внутренних органов, оценку адаптоспособности, уровня резистентности и резервных возможностей организма по Л.Х. Гаркави с соавт. [14], клинический и биохимический анализы крови, исследование иммунного статуса, бактериологическое исследование посевов с кожи, из полости рта и кишечника, цитогенетическое исследование по рекомендациям генетиков.

Среди наблюдаемых детей у 17 (31%) диагностированы наследственные синдромы: у 6 – синдром Аперта, у 5 – Крузона, у 3 – тригоноцефалии Опитца, у 2 – Сэтре-Чотзена, у 1 – Пфайффера. По данным цитогенетического исследования, у одного ребенка с тригоноцефалией была установлена хромосомная абберация 46 XX, del 11q (23,3–24,2) – делеция длинного плеча 11 хромосомы. У 38 (69%) детей определялись спорадические (несиндромальные) формы краниосиностозов.

Результаты исследования и их обсуждение

Неврологический дефицит у детей с краниосиностозами обнаружен в 47 (85%) случаях: в 30 (80%) – у детей с несиндромальными и в 17 (20%) – у детей с синдромальными формами. Неврологическая картина у детей с синдромальными и несиндромальными формами не отличалась. Это связано с тем, что неврологические нарушения были вторичными, связанными с деформацией черепа, сдавлением головного мозга, расстройством гемо- и ликвородинамики. У 20 (34,3%) детей с различными этиологическими формами отмечались умеренно выраженные симптомы повышения внутричерепного давления, у 25 (45%) – диффузные неврологические микросимптомы резидуального характера (мышечная дистония, асимметрия сухожильных рефлексов, атаксия, нарушение координации движений, в ряде случаев – сходящееся и расходящееся косоглазие, анизокория, преходящий врожденный горизонтальный нистагм. Можно предположить, что зоны мозга, ответственные за двигательные функции, отстают в своем развитии (неврологический дефицит, по А.Г. Притыко [9]) за счет нарушения онтогенеза в позднем пренатальном периоде. Эпилептический синдром

наблюдался у 3 детей: у 2 – с несиндромальными формами, у одного – с синдромом Аперта.

Состояние иммунной системы исследовано у 52 детей в возрасте от 1 года до 15 лет. При определении уровня иммуноглобулинов был установлен их выраженный дисбаланс, который у 36,5% детей проявлялся гипоглобулинемией А, причем чаще при синдромальной форме (47,0%), чем при несиндромальной (28,5%). Снижение уровня IgG отмечалось у 14,3% детей с несиндромальной формой, у 11,6% детей – с синдромальной. Уменьшение концентрации IgM обнаружено у 1 ребенка с синдромом Крузона. Снижение уровня иммуноглобулинов классов А и G указывает на недостаточность противoinфекционной защиты, связанную в первую очередь с неполноценностью врожденного иммунитета [15]. В пользу этого положения свидетельствуют данные о высокой частоте случаев (до 55%) нарушений функциональной активности лимфоидных клеток периферической крови, выражающихся в сниженной пролиферативной активности, стимулированной 1, 5, 10 и 20 мкг ФГА. Более чем у половины детей отмечалась тенденция к снижению СДЗ, СД4 и СД8 популяций. Несмотря на достаточно высокий уровень фагоцитирующих клеток, у этих детей определялись признаки незавершенного фагоцитоза. Установленный характер изменений состояния иммунной системы может обусловить значительную частоту воспалительных послеоперационных осложнений с высоким риском расхождения швов.

При исследовании сердечно-сосудистой системы у 4 (из 55) детей диагностированы врожденные пороки: у 2 (11,8%) – с синдромальными формами и у 2 (5,2%) – с несиндромальными. Обращает на себя внимание высокая частота (67,7%) обнаружения у наблюдаемых детей признаков дисплазий соединительной ткани, которые, как правило, проявлялись гипермобильностью суставов, повышенной растяжимостью кожи, высоким небом и малыми аномалиями развития сердца (МАРС). Последние чаще регистрировались при синдромальной форме (68%), чем при несиндромальной (53%). У многих детей определялись функциональные нарушения гемодинамики в виде уменьшения размеров конечно-диастолического диаметра левого желудочка сердца (37%), диаметра левого предсердия (14%), ударного (43%) и минутного объемов (57%) крови, снижения скорости циркулярного сокращения миокарда (24%), уменьшения массы миокарда левого желудочка (31%). При синдромальных и несиндро-

мальных формах эти показатели достоверно не отличались.

Достоверное снижение индекса эффективности работы сердца, являющегося интегральным показателем реакции аппарата кровообращения на нагрузку, при данной патологии свидетельствовало о низкой толерантности детей к физической нагрузке.

При оценке вегетативного гомеостаза с помощью кардиоинтервалографии в большинстве случаев отмечалась симпатикотония: у 36,5% детей с несиндромальной формой краниосиностоза, у 64,6% – с синдромальной. Ваготония определялась у 15,9% детей с несиндромальной формой, у 11,7% – с синдромальной. Эти данные свидетельствуют о том, что у большинства детей с краниосиностозами отмечается высокая активность симпатoadренальной системы. Ваготония, установленная у относительно небольшого количества детей, скорее всего, связана с наличием у них внутричерепной гипертензии.

Для характеристики адаптационно-компенсаторных реакций у наблюдаемых детей мы использовали показатели кардиоинтервалографии с их оценкой по методике Е. В. Неудахина [16], которая позволяет определять фазы напряженной адаптации, относительной компенсации и декомпенсации (табл. 1). Для фазы напряженной адаптации (ФНА) характерно увеличение показателей АМО (маркера симпатической активности) и ΔX (маркера парасимпатической активности) при сохранении нормального показателя ИН (индекса напряжения – интегрального показателя исходного вегетативного тонуса). Фаза относительной компенсации (ФОК) характеризуется увеличением показателя АМО при недостаточном увеличении показателя ΔX , что сопровождается изменением ИН. Фаза декомпенсации (ФД) оличается увеличением показателя АМО, уменьшением ΔX и выраженным изменением ИН.

Стойкая и выраженная у этих детей симпатикотония, в 3 раза чаще встречающаяся, чем ваготония, позволяет думать о стрессовом характере изменений в организме, сопровождающихся расстройством обменных процессов (с усилением липидного), иммунного статуса, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем. Стрессовый характер изменений в организме, фаза декомпенсации адаптационно-компенсаторных реакций встречаются достоверно чаще при синдромальной форме, чем при несиндромальной. Следовательно, нарушение стабильности генетического аппарата может быть триггером хронического стресса. Сле-

дует подчеркнуть, что выделение указанных фаз позволяет более дифференцированно подходить к ведению наблюдаемых детей.

При оценке общих неспецифических адаптационных реакций по методу Л. Х. Гаркави с соавт. [14], учитывающему количество лимфоцитов в лейкоцитарной формуле у детей разных возрастных групп (табл. 2), также отмечалось преобладание стрессовой (наиболее неблагоприятной) реакции организма у детей с синдромальной формой краниосиностоза.

Нормой для взрослых являются адаптационные (антистрессорные) реакции тренировки, спокойной и повышенной активации. Для детей реакция тренировки не является нормой [14]. По нашему мнению, эту реакцию можно рассматривать в качестве маркера напряженной адаптации с высоким риском «срыва адаптации» и развития реакции стресса. К «средней норме» у детей относится реакция спокойной активации, к идеальной – реакция повышенной активации [14]. Как видно из таблицы 3, у детей с краниостенозами реакции повышенной активации не отмечались. Реакция спокойной активации установлена у 20,9% детей с несиндромальными формами и только у 5,8% детей с синдромальными. Эти данные свидетельствуют о недостаточности общей резистентности организма, о низком уровне здоровья у детей с краниосиностозами, особенно – с синдромальными формами.

На основании данных литературы и собственных материалов, ориентируясь на классификации Fairman–Horrah [17], М. Cohen [18], А. В. Лопатина [19], многочисленные классификации других авторов, мы, сохраняя морфологическую терминологию, отражающую характер деформации черепа, стадии и фазы краниосиностозов, усовершенствовали классификацию, в которой расширили представления об этиологических факторах (табл. 3).

Заключение

Таким образом, при краниосиностозах, развитие которых связано с нарушением эмбриогенеза, отмечается сочетанная патология различных органов и систем организма, проявляющаяся структурными и/или (только) функциональными изменениями. Учитывая, что в процессе эмбрионального развития возникающие структурные и функциональные изменения являются следствием адаптивных реакций гомеостаза развития, при ведении детей с любой хирургической патологией, связанной с повреждением организма в эмбриональном периоде, в том числе детей с краниосиностозами, необходимо

Таблица 1. Адаптационно-компенсаторные реакции у детей с краниосиностозами

Фазы адаптационно-компенсаторных реакций	Несиндромальные формы n=38 (100%)	Синдромальные формы n=17 (100%)	Всего n=55 (100%)
ФНА	11 (28,9%)	2 (11,8%)	13 (23,6%)
ФОК	9 (23,7%)	2 (11,8%)	11 (20,0%)
ФД	18 (47,4%)	13 (76,4%)	31 (56,4%)

Таблица 2. Неспецифические адаптационные реакции у детей с краниосиностозами (по Л.Х. Гаркави с соавт., 1996)

Тип неспецифической адаптационной реакции	Несиндромальные формы n=38 (100%)	Синдромальные формы n=17 (100%)	Всего n=55 (100%)
Реакция стресса	5 (13,1%)	10 (58,8%)	15 (27,3%)
Реакция тренировки	25 (66,0%)	5 (29,4%)	30 (54,5%)
Реакция спокойной активации	8 (20,9%)	1 (5,8%)	9 (16,2%)
Реакция повышенной активации	0	0	0
Реакция переактивации	0	1 (5,8%)	1 (1,8%)

Таблица 3. Рабочая классификация краниосиностозов

Этиологические факторы	Характер деформации свода черепа	Стадии краниосиностоза
I. Синдромальные 1. Моногенные – с аутосомно-доминантным типом наследования – с аутосомно-рецессивным типом наследования – с неустановленным типом наследования 2. Хромосомные	1. Простые (поражен один шов или часть парного шва) – Пластицефалия – Тригоцефалия – Скафоцефалия 2. Комбинированные (поражены 2 шва или парный шов целиком с обеих сторон) – Брахицефалия (лобная, затылочная) – Туррибрахицефалия – Одновременное сочетание нескольких простых синостозов	Краниосиностоз Краниостеноз – Компенсированный – Декомпенсированный
II. Неполные синдромальные	3. Сложные (поражены 3 и более швов, пансиностоз)	
III. Несиндромальные	– Оксидефалия – Акроцефалия	

учитывать характер адаптационно-компенсаторных реакций, характер структурных изменений, использовать препараты, уменьшающие последствия нарушений «фетального программирования». Особенности структурно-функциональных изменений у детей с краниосиностозами свидетельствуют о состоянии хронического стресса.

Интегральный подход к пониманию проблемы краниосиностозов у детей дает возможность глубоко оценить состояние ребенка, разработать концепцию предоперационной подготовки, определить объем и методы хирургической коррекции, избежать возможных осложнений в послеоперационном периоде.

Литература

1. Филлюшкин И.В., Игнатов А.Н. О системной природе нервных отклонений // Вестник Российской академии наук, 1998; 68 (5): 411–416.
2. Назаренко Л.Г. Теория внутриутробного программирования как формула здорового потомства. Жіночий Лікар, 2012;5:26–29.
3. Barker D. Fetal programming of coronary heart disease. TRENDS in Endocrinology Metabolism, 2002; 13 (9):364–368.
4. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969.
5. Shull W.J., Otare M., Yoshimaru H. Low dose radiation/Es By Baverotok K.F., Stather J.W. L.: Taylor and francis, 1989; p. 28.

6. *Нагаев Е.В., Ширяева Т.Ю.* «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. 2010; 6:32–40.
7. *Филлюшкин И.В., Игнатов А.Н.* О системном тератогенезе // Успехи современной биологии, 1997; 117 (3): 346–361.
8. *Дзгоева Ф.Х.* Питание во внутриутробном периоде жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2015; 12 (3): 10–17.
9. *Притыко А.Г.* Комплексное лечение и реабилитация детей с врожденной кранио-фациальной патологией. Автореф. дисс. ... д. м. н. М., 1997.
10. *David D.J., Poswillo D., Simpson D.* The craniosynostoses. Springer-Verlag, 1982.
11. *Волков М.В., Меерсон К.М., Нечволодова О.Л.* Наследственные системные заболевания скелета. М.: Медицина, 1982.
12. *Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д.* Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. М.: Медицина, 1983. С. 20–40.
13. *Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б.* Генетика для врачей. М., 1990.
14. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.* Сигнальные показатели антистрессорных адаптационных реакций и стресса у детей // Педиатрия, 1996; 5:107–109.
15. *Самсыгина Г.А., Трошина В.В., Перцева А.Д.* Особенности механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей // Вестник РГМУ, 2013; 2: 42–46.
16. *Неудахин Е.В.* Общие представления о синдромах вегетативной дистонии у детей. Педиатрия: проблемы и перспективы (к 70-летию кафедры детских болезней №2 РГМУ). Сб. научн. трудов / под ред. В.А. Таболина. М., 2000. С. 66–77.
17. *Fairman D., Horrax G.* Classification of craniosynostosis // J. Neurosurg. 1949; G: 307–313.
18. *Cohen M.M.* Craniosynostosis. London, 1986.
19. *Лопатин А.В.* Краниосиностозы. М.: Медицина, 2003.

Авторы

<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	Д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, академик РАЕН, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>НЕУДАХИН Евгений Васильевич</i>	Д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник группы сосудистой патологии, детского атеросклероза и нейросоматики научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: pediatr_ev@mail.ru
<i>БУРКОВ Игорь Витальевич</i>	Д.м.н., профессор. Лауреат государственной премии СССР, Заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник группы реконструктивной и пластической хирургии научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>ГОЛОВАНЁВ Павел Сергеевич</i>	Врач – пластический хирург черепно-лицевой хирургии ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: golovanev_pavel@mail.ru
<i>ТЕНЦЕР Виктория Владимировна</i>	К.м.н., врач – пластический хирург ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38

Савенкова М.С., Магро А.С., Абрамова Н.А., Исаева Е.И.

ГРИПП У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»

Savenkova M.S., Magro A.S., Abramova N.A., Isaeva E.I.

INFLUENZA IN CHILDREN: DIAGNOSTICS AND TREATMENT

St.Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow

Резюме

В настоящей статье обобщен мировой и отечественный опыт диагностики, клинических симптомов и лечения гриппа и других острых респираторных заболеваний. Представлены основные лекарственные препараты, применяющиеся у детей в зависимости от возраста.

Ключевые слова: дети, грипп, острые респираторные инфекции (ОРИ), препараты от гриппа

Abstract

The article describes the world and domestic experience in diagnosis, clinical symptoms and treatment of flu and other acute respiratory diseases. The main drugs used in children irrespective of their age are presented.

Key words: children, influenza, acute respiratory infections (ARI), flu agents

Одно из ведущих мест среди всех ОРВИ принадлежит гриппу, который по своей распространенности относится к социально значимым заболеваниям.

В России, несмотря на тот факт, что ежегодно регистрируется около 27,3–41,2 млн случаев респираторной инфекции, определение эпидемиологических границ гриппа затруднено в связи с недостаточно полным охватом населения экспресс-методами диагностики, так как многие люди при легких формах вообще не обращаются к врачам.

По данным Института демографии, заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей быстро снижалась с середины 1980 годов (24 528 случаев на 100 тыс. населения) (рис. 1). С 1997 года тенденция снижения сменилась повышением, и к 2000 году уровень первичной заболеваемости острыми инфекциями дыхательных путей поднялся (20 156 на 100 тыс.). Затем, с 2001 по 2008 год, отмечался период относительной стабилизации, после которого с 2009 года отме-

чался быстрый рост, и к 2014 году – периодические спады сменяются подъемами острых респираторных заболеваний. Абсолютное число заболеваний острыми инфекциями верхних дыхательных путей в 2014 году составило 28,2 миллиона случаев, что на 7,4% меньше, чем в 2013 году.

Тенденция заболеваемости гриппом также сопровождалась колебаниями. В 2014 году зарегистрировано наименьшее число заболеваний гриппом за все время наблюдения (12,8 тысяч человек, или 9 на 100 тыс.). Наибольшее число заболевших гриппом в 2004 и 2010 году было зарегистрировано в феврале-марте.

В эпидсезоне 2016–2017 циркулировали разновидности вируса:

- гриппа А/Калифорния/7/2009 (H1N1) pdm09;
- гриппа В/Брисбен/60/2008;
- гриппа А/Гонконг/4801/2014 (H3N2).

Согласно заявлению главного представителя «Нацимбио» в 2017–2018 году штаммы вирусов переданы российским специалистам для работы и создания противогриппозных вакцин.

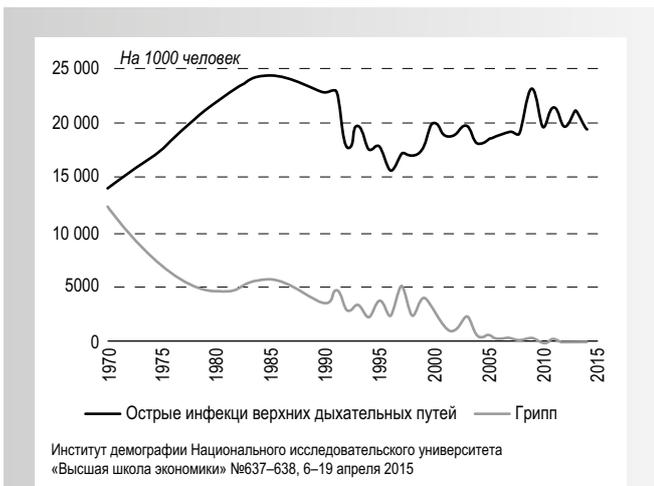


Рис. 1. Заболеваемость населения РФ острыми инфекциями верхних дыхательных путей и гриппом, случаев заболевания с впервые установленным диагнозом на 100 тысяч человек постоянного населения, 1970, 1975, 1980, 1985, 1990–2014 годы

Вакцины должны содержать штаммы:
 А/Мичиган/45/2015 (H1N1);
 А/Гонконг/4801/2014 (H3N2);
 В/Брисбен/60/2008;
 В/Пхукет/3073/2013.

На практике, как показывают исследования, ежегодно происходит смена лидеров-вирусов.

В 2015 году период эпидемии ОРВИ и гриппа пришелся на январь–март. По данным собственного исследования, проведенного совместно с «Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского» (ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») Минздрава России и поликлиникой ОАО Газпром на основании мультиплексной ПЦР-диагностики, было зарегистрировано, что в структуре ОРВИ у детей в г. Москве преобладали аденовирусы, парагрипп и грипп, преимущественно тип А.

В исследовании, проведенном в 2016 году по изучению этиологии ОРИ (среди госпитализированных больных в МДГКБ с обструктивными состояниями), преобладал РС-вирус, риновирус, адено- и бокавирус (рис. 3).

Грипп (J10, J11 – по МКБ-10) – острое высококонтагиозное заболевание респираторного тракта, этиологически связанное с вирусами трех родов (Influenzavirus A, B, C) семейства Orthomyxoviridae [1, 2]. Возбудитель – РНК-геномный вирус.

Частицы вируса гриппа плеоморфны, однако наиболее распространена сферическая конфигурация. Снаружи частицы покрыты липидной мембраной, сформированной из мембраны зараженной

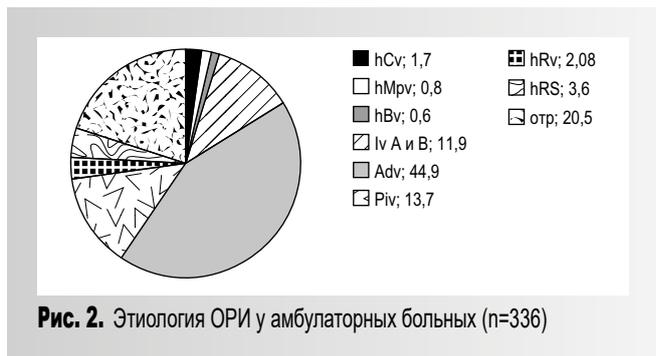


Рис. 2. Этиология ОРИ у амбулаторных больных (n=336)

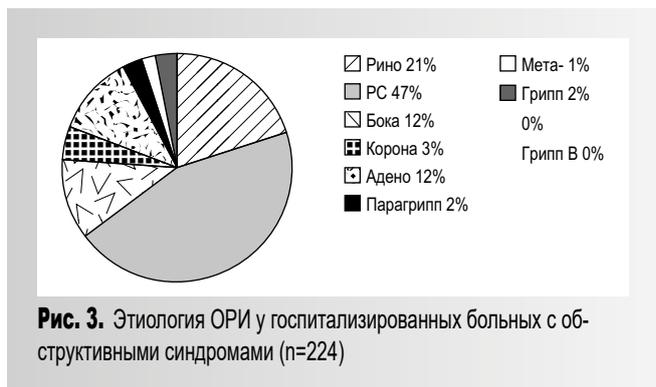


Рис. 3. Этиология ОРИ у госпитализированных больных с обструктивными синдромами (n=224)

клетки. Мембрана патогена содержит белковые каналы (M2), необходимые для распаковки вируса внутри клетки. Внутренние компоненты вирусной частицы (нуклеокапсид) с мембранной оболочкой и поверхностными белками связывает белок M1. К структурным белкам относятся NP-белок (связан непосредственно с 8 молекулами РНК-генома), белки PB1, PB2 и PA (необходимы для копирования генетического материала вируса). Помимо этого, вирус гриппа синтезирует два белка, отвечающих за ингибирование интерферонов (белок NS1) и за транспорт генетического материала вируса из ядра в цитоплазму (белок NS2).

Резервуаром и источником инфекции является человек с явными и стертыми формами болезни. Для вируса гриппа А природным резервуаром являются птицы. Преодолевая межвидовые барьеры, вирусы гриппа проникают в популяции новых потенциальных хозяев, довольно длительно циркулируя и становясь причиной опасных эпидемий, пандемий и эпизоотий [1]. Вирусы гриппа А в зависимости от антигенных свойств гликопротеидов наружной оболочки – гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N) – разделяются на подтипы. С учетом антигенных различий поверхностных гликопротеинов вирус гриппа А подразделяется на подтипы – различают 15 видов гемагглютининов (H1-H15)

и 9 подтипов нейраминидаз (N1-N9). Любое изменение антигенной структуры поверхностных гликопротеинов может вызвать эпидемию или пандемию [3]. Изменчивость гриппа А проявляется в виде антигенного «дрейфа» (частичное обновление антигенных детерминант) гемагглютинина или нейраминидазы в пределах одного подтипа, что сопровождается появлением новых штаммов вируса либо антигенного «шифта» (полное замещение фрагмента генома, кодирующего только гемагглютинин или нейраминидазу). Эти изменения приводят к появлению новых подтипов вируса гриппа А [4]. Некоторые разновидности вируса гриппа А (H5 и H7) вызывают заболевание исключительно у птиц, свиней. Наибольшую опасность представляют вирусы, преодолевшие межвидовой барьер, – птичий грипп – А (H5N1) [3]. В 1977 году одновременно циркулировали грипп А (H1N1 – пандемический вариант), а также А (H3N2). В 2009 году имела место эпидемия гриппа грипп А (H1N1 – пандемический вариант). Инфекция передавалась от человека к человеку, однако названа была, с подачи средств массовой информации, «свиным гриппом», хотя свиньи не болели. В конце 2009 года, по данным ВОЗ, переболели свыше полумиллиона человек и почти 7 тыс. погибли. Заболевание было зарегистрировано в 208 странах и территориях. Эпидемии гриппа была присвоена 6-я степень пандемической угрозы ВОЗ. В последние годы, по данным ФГБУ Научно-исследовательского института гриппа и ОРВИ, в Российской Федерации будет циркулировать грипп А (H1N1) 09 и грипп А (H3N2) [5]. В 2014–2015 году доминировал вирус гриппа, но уже нового дрейф-варианта А (H3N2). Данный вариант гриппа стал причиной эпидемии, в том числе и у вакцинированных, а также летальных исходов, поскольку вакцинальные штаммы не совпадали с тем штаммом, который циркулировал во всех странах. В настоящее время по рекомендации ВОЗ в мире проводится мониторинг циркуляции вирусов гриппа птиц для изучения их риска для эпидемии людей, так как в 2014–2015 году выявлены 3 очага гриппа птиц АН5N1 и гриппа А (H7N9) в Китае [6].

Вирус гриппа В также является антропозоонозной инфекцией: впервые был выделен от обыкновенных тюленей [7]. Резервуаром гриппа С, вероятно, являются свиньи, которые переносят инфекцию бессимптомно, а также собаки. Для вирусов В и С характерна стабильная антигенная структура.

Постинфекционный иммунитет при гриппе А сохраняется в течение 1–3 лет, при гриппе В – в течение 3–6 лет.

Патогенез гриппа обусловлен цитодеструктивным действием вируса на клетки цилиндрического мерцательного эпителия и бокаловидные клетки, затем происходит поражение эндотелиальных клеток, повышение проницаемости сосудов, нарушение микроциркуляции. Основные воспалительные процессы происходят в трахее и бронхах. В легких возможны нарушения в системе сурфактанта и их спадение. При подавлении процесса элиминации патогенных микроорганизмов повышается вероятность развития бактериальных осложнений [1].

Инкубационный период продолжается в среднем от 2 до 7 суток, хотя может укорачиваться до нескольких часов.

Классификация гриппа по МКБ X:

- J 10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа
- J 10.0 Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован
- J 10.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован
- J 10.8 Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован
- J 11 Грипп, вирус не идентифицирован
- J 11.0 Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован
- J 11.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован
- J 11.8 Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован

Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют больные гриппом в разгар заболевания – в первые 5 дней. Путь передачи – воздушно-капельный (в разговоре, при плаче, кашле, чихании). Однако и в период реконвалесценции вирус гриппа может продолжать выделяться еще некоторое время (от 20 до 180 суток) [8]. Быстрое распространение гриппа происходит из-за высокой восприимчивости людей к гриппу, тесного контакта, возможности путешествий в разные страны и континенты.

В типичных клинических случаях отмечается резкий подъем температуры тела – 38–39 °С, озноб, головная боль, головокружение, слабость, боли в мышцах. Другие клинические симптомы не всегда могут присутствовать: сухость слизистых, кашель (вначале сухой, затем влажный), диарея (при репродукции вируса гриппа в стенке кишечника).

Таблица 1. Критерии лабораторного подтверждения диагноза [10]

Признак	Критерии		Сила*
Доказательство участия в этиологии заболевания вирусом гриппа (верификация диагноза)	Обнаружение в материалах из носоглотки цельных вирионов или их компонентов (антигенов, вирусспецифической РНК) с использованием:	Вирусовыделения	B
		Флюоресцирующего свечения в люминесцентном микроскопе комплекса антиген-антитело	B
		Полимеразной цепной реакции в режиме реального времени	B
		Образование четкого окрашивания в тестовой зоне стрип-теста при иммунохроматографическом методе	C
	4-кратного увеличения титров антител к вирусу гриппа в сыворотке крови при повторном исследовании		A

Примечание: * – Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой.

Однако клиническими особенностями гриппа А (H1N1) pdm09 были следующие: начало заболевания с непродуктивного приступообразного кашля, поражение нижних отделов дыхательных путей (до альвеол), высокий риск развития ОРДС, высокая частота ранних пневмоний, в том числе деструктивных, развитие дыхательной недостаточности, диарея [9]. Осложнения при гриппе возникли у 10–15% в группах риска.

Наиболее частыми осложнениями при гриппе являются пневмонии и воспалительные заболевания ЛОР-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, ангины), нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, полиневриты), геморрагический синдром.

К особенностям течения пневмонии при гриппе А (H1N1) pdm09 было отнесено поражение респираторной системы без участия бактериальной флоры. При переходе повреждения в позднюю продуктивную фазу развивался интерстициальный фиброз легких [9]. На рентгенограммах пневмонии регистрировались как очаговые, полисегментарные, долевые, сливные.

Лабораторная диагностика гриппа

Основные методы диагностики гриппа – вирусологические, вирусологические и серологические.

Из тех методов, которые исторически применялись для диагностики этиологии гриппа, были следующие:

1. Выделение вирусных антигенов с помощью ИФА (иммуноферментного анализа), ИФ (иммунофлюоресцентного метода);
2. Обнаружение специфических антител в парных сыворотках в РТГА.

Широкое применение некоторых методов в ряде случаев ограничено их недостатками и для практики не многие подходят. Например, серологический метод требует забора крови и повторного исследования через 1–2 недели для подтверждения нарастания титров антител. Некоторые методы – при хорошей специфичности – мало чувствительны. Для выделения самого вируса гриппа проводится заражение 10–11-суточных куриных эмбрионов, а это довольно дорогостоящая и длительная методика выделения вируса.

Учитывая развитие технического прогресса, а также появление значительного количества новых респираторных патогенов, для их диагностики рекомендуются быстрые тесты специфической мультиплексной диагностики РНК возбудителя [11, 12]. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) относится к экспериментальному методу молекулярной биологии, который позволяет добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК/РНК) в биологическом материале (пробе).

ПЦР в режиме «реального времени» (*Real-Time PCR*, ПЦР-РВ) используется для одновременной амплификации и измерения количества искомой молекулы ДНК. Для детекции результатов ПЦР используется чаще гибридационно-флуоресцентный метод [13]. Материал для исследования при гриппе – смывы и мазки из носоглотки, мазки-отпечатки из рото- и носоглотки и кровь.

Лечение гриппа

Для лечения вирусных инфекций используются препараты с противовирусным действием, иммуно-

модуляторы, а также препараты с двойным действием (противовирусным и иммуномодулирующим). Арсенал применяемых в настоящее время противовирусных средств для лечения гриппа у детей ограничен. На сегодняшний день применяющиеся противовирусные препараты у детей представлены в стандартах, утвержденных Минздравом РФ по оказанию помощи детям с гриппом разной степени тяжести (№ 26697, № 27796, № 27681) [14–16], зарегистрированных на территории Российской Федерации.

Противовирусные химиотерапевтические средства представлены тремя основными группами: ингибиторы нейраминидазы, блокаторы M_2 -каналов, ингибиторы протеаз. Препараты обладают прямым противовирусным эффектом, нарушая различные фазы репликативного процесса. Однако не все препараты, с учетом анализа их применения за последние десятилетия, проявляют активность в отношении вирусов гриппа. Препараты – ингибиторы нейраминидаз – назначаются не позднее 48 часов от начала заболевания. По результатам анализа последней эпидемии гриппа (2009–2010) высокоактивными оказались химиопрепараты прямого действия – **осельтамивир** и **занамивир** (усредненный показатель частоты предоставления – по стандартам – 0,5 и 0,1 соответственно).

Детям старше года осельтамивир назначается в дозе 2 мг/кг 2 раза в день; детям с массой тела 15–23 кг – 45 мг, детям с массой 23–40 кг – 60 мг, больше 40 кг – 75 мг 2 раза в сутки. Осельтамивир (Тамифлю) для профилактики гриппа не назначается, так как в этом случае растет угроза распространения резистентных к нему штаммов.

Занамивир у детей старше 5 лет применяется по 2 ингаляции (5 мг 2 раза в сутки) в течение 5 дней (терапевтическая доза); для профилактики препарат применяется однократно. Занамивир не применяется у детей младше 5 лет, так как он применяется только в ингаляциях. Возможен ряд нежелательных реакций типа бронхоспазма и отека гортани [18]. Оба препарата оказывают блокирующее действие на ключевой фермент репликации вирусов гриппа А и В – нейраминидазу. Данные препараты не производятся в России и достаточно дороги по сравнению с другими препаратами отечественного производства.

Умифеновир (Арбидол) относится к противовирусным препаратам, действующим на грипп А и В с иммуномодулирующим эффектом. Арби-

дол продемонстрировал эффективность в лечении беременных, в группе часто болеющих детей, в том числе доказана его активность в отношении ремантадин- и осельтамивир-резистентных штаммов [19–21]. При гриппе без осложнений взрослым и детям старше 12 лет препарат назначают по 200 мг 4 раза/сутки; детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 100 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч), от 3 до 6 лет – по 50 мг 4 раза/сут (каждые 6 часов). Курс лечения – 5 дней. При развитии осложнений (в том числе пневмония, бронхит) лечение продолжают (в зависимости от возраста – от 200–100–50 мг соответственно – однократно в неделю) в течение 4-х недель.

Ингавирин – препарат отечественного производства, обладает комбинированным действием – противовирусным, противовоспалительным. Оказывает противовирусное действие в отношении вирусов гриппа А (H1N1, H3N1, H5N1), типа В, а также аденовирусной инфекции, парагриппа, респираторно-синтициальной инфекции. Применяется у детей лишь с 7 лет.

Интерфероны (INF) и их индукторы применяются довольно часто в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ. Точка приложения для INF – вирусные мРНК, которые блокируются ими, в результате подавляется синтез вирусных белков. Препараты интерферонов широко используются у взрослых и детей в различных формах – в виде свечей, мазей, инъекций. Однако следует помнить, что в ряде инструкций по применению иммунных препаратов описаны побочные реакции (поражение ЦНС, гранулоцитопения, рвота, лихорадка и др.).

Все противовирусные свечи относятся к препаратам группы интерферонов и являются отечественными разработками. Главное действующее вещество – рекомбинантный человеческий интерферон α -2 β . К данной группе относятся свечи **Виферон**, **Генферон**, **Кипферон**. При ректальном применении интерферон всасывается в кровь и оказывает на организм системное воздействие: противовирусное и иммуномодулирующее.

Виферон – свечи, кроме рекомбинантного интерферона α -2 β , содержат витамин С и витамин Е, которые являются стабилизаторами клеточных мембран. Назначается у детей с рождения до семи лет 150 000 ЕД 2 раза в день в течение 5–10 дней; старше семи лет и взрослым – 500 000 ЕД.

Генферон содержит рекомбинантный интерферон α -2 β в комплексе с таурином и бензокаином. Таурин активизирует восстановительные процес-

сы, обладает мембранстабилизирующим и иммуностимулирующим действием. Бензокаин – местно анестезирующее средство. Для детей существует генферон-лайт в суппозиториях, содержащих 125 000 ЕД (с рождения до 7 лет) и 250 000 ЕД (старше 7 лет и взрослым) интерферона.

Кипферон содержит рекомбинантный интерферон α -2 β и иммуноглобулины плазмы крови человека М, А, G. Отличается от других препаратов этой группы комплексом человеческих иммуноглобулинов, входящих в состав препарата, и более высокой дозой интерферона, содержащейся в одной свече. Кипферон содержит готовые человеческие антитела к большому количеству вирусов и бактерий, а также секреторный иммуноглобулин А для защиты слизистых. Детям от рождения до 1 года – по 500 000 ЕД (1 свеча) 1 раз в день, от 1 года до 12 лет – по 1 свече два раза в день, старше 12 лет – по 3 свечи в день. Курс лечения – 5–7 дней.

Усредненный показатель частоты предоставления – по стандартам – от 0,5 до 0,3 соответственно.

Среди **синтетических индукторов интерферона** согласно стандартам используют высоко- и низкомолекулярные препараты – меглумина акридонат (Циклоферон), тилорон (Амиксин), кагоцел.

Циклоферон индуцирует синтез «раннего» интерферона, нарушает репликацию вирусных частиц. Применяется перорально и внутримышечно, детям – с 4 лет из расчета 6–10 мг/кг массы тела, за 30 мин до еды 1 раз в сутки.

Амиксин – индуцирует образование позднего интерферона – у детей применяется с 7 лет. Выводится из организма практически в неизменном виде. Препарат принимают внутрь после еды. Детям назначают с 7 лет при неосложненных формах гриппа в дозе 60 мг (1 таб.) 1 раз/сут после еды на 1-й, 2-й и 4-й день от начала лечения. Курсовая доза – 180 мг (3 таблетки). При развитии осложнений гриппа и других ОРВИ препарат принимают по 60 мг 1 раз/сут на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й день от начала лечения. Курсовая доза – 240 мг.

Кагоцел – синтезирован на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного полифенола госсипола, выделенного из хлопчатника, индуцирует образование позднего интерферона. Согласно инструкции он может применяться у взрослых и детей с 3 лет, вызывает в организме человека образование позднего интерферона, являющего смесью α - и β -интерферонов, которые обладают высокой противовирусной активностью. Каго-

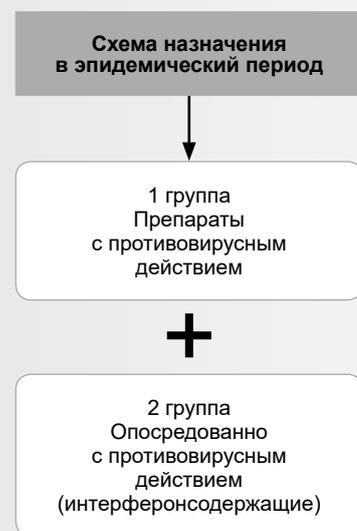
цел вызывает продукцию ИНФ практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь Кагоцела, титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов, а в кишечнике продукция ИНФ отмечается уже через 4 часа. Была доказана высокая противовирусная активность Кагоцела, отсутствие токсичности. На фоне терапии наблюдалось (по сравнению с группой контроля) купирование катаральных симптомов, более раннее снижение температуры, уменьшение интоксикации [22]. Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают в первые два дня по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня – по одной таблетке 1 раз в день. Всего на курс – 6 таблеток. Длительность курса – 4 дня. Детям в возрасте от 6 лет назначают в первые два дня по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс – 10 таблеток, длительность курса – 4 дня.

Инозин пранобекс (Гроприносин) – относится к пуринам, которые обладают выраженным противовирусным и иммуномодулирующим действием. При воздействии инозина угнетается секреция провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 β , продуцируемых активированными моноцитами и эпителиальными клетками. Биодоступность инозина высокая (более 90%), а полная элиминация его метаболита – мочевой кислоты – из организма происходит в течение 48 часов, следовательно, кумуляции его в организме не происходит. Противовирусное действие заключается в нарушении синтеза РНК и ДНК соответствующих вирусов. Гроприносин активно применяется как у взрослых, так и у детей при гриппе и других ОРВИ. Помимо ОРВИ, данный препарат применяется у детей и взрослых при герпесвирусных заболеваниях. Рекомендуемая доза детям 3–12 лет: 50 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на 3–4 приема, в течение 5–10 дней (при необходимости суточную дозу препарата увеличивают до 100 мг/кг массы тела). Продолжительность курса лечения от 5 до 10 дней в зависимости от этиологии, сочетания с другими вирусами [23].

Препараты анаферон детский и эргоферон созданы по инновационной методике. Отечественный препарат **Анаферон детский** создан на основе аффинно очищенных антител к человеческому интерферону

Таблица 2. Лечение гриппа и ОРВИ

Возраст детей	Препараты	Усредненный показатель частоты предоставления		
		При легкой степени гриппа	При средней степени гриппа	При тяжелой форме гриппа
С рождения	Виферон – свечи Генферон – свечи Кипферон – свечи	0,1	0,8	
С 1 месяца	Анаферон	0,7	1,0	
С 6 месяцев	Эргоферон			
С 1 года	Осельтамивир		0,5	0,7
С 3 лет	Умифеновир Кагоцел Инозин пранобекс	0,2	0,5	
С 4 лет	Меглумина акридоната		1,0	
С 5 лет	Занамивир			
С 7 лет	Тилорон	0,7	1,0	



гамма. Препарат активизирует противовирусный иммунитет, гуморальный и клеточный, повышает продукцию антител, включая секреторный IgA, нормализует соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров. Может назначаться детям с возраста 1 месяц не только при гриппе, ОРВИ, но и при других инфекциях. Детям раннего возраста рекомендуется растворять таблетку в небольшом количестве воды. Схема приема: в первые 2 ч препарат принимают каждые 30 мин, затем в течение первых суток осуществляют еще 3 приема через равные промежутки времени. Со вторых суток и далее принимают по 1 таб. 3 раза/сут до полного выздоровления.

Эргоферон для детей используется в качестве противовирусного и антигистаминного препарата, а также он обладает иммуномодулирующим и про-

тивовоспалительными свойствами. Действующими веществами в нем являются антитела к интерферону, гистамину, CD4. Его используют в лечении гриппа А и В. Эргоферон назначается детям с 6 месяцев, принимать по 1 таблетке через полчаса, дальше еще 3 штуки через 7 часов. В последующие дни рассасывать по 1 таблетке 3 раза в сутки. Детям до 3 лет таблетки можно растворять в 1 столовой ложке воды.

Лечение противовирусными препаратами, препаратами интерферона, иммуномодулирующими в зависимости от возраста в целом представлено и обобщено в таблице 2.

Таким образом, выбор препаратов для лечения гриппа зависит от возраста, тяжести, наличия других возбудителей, осложнений, сопутствующих состояний.

Литература

- Щелканов М.Ю., Попов А.Ф., Симакова А.И., Зенин И.В., Прошина Е.С., Кириллов И.М., Дмитриенко К.А., Шевчук Д.В. Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя // Журнал инфектологии, 2015. Том 7. №2. С. 31–45.
- Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae). Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных: монография / под ред. Д.К. Львова. М.: МИФ, 2013. С. 307–314.
- Зайцев А.А., Синапальников А.И. Грипп: диагностика и лечение // РМЖ №22 от 02.10.2008. С. 1494.
- Лобзин Ю.В., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Волжанин В.М. Вирусные болезни человека. СПб.: СпецЛит, 2015.
- <http://rospotrebnadsor.ru/news>.

6. Постановление главсанврача о гриппе в 2015 году. Зарегистрировано в Минюсте в России 2 сентября 2015 г. №38763.
7. *Osterhaus A.D.* Influenza B virus in seal // *Science*. 2000. V. 288. P. 1051–1053.
8. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2015. С. 41.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сезонного гриппа, в том числе гриппа, вызванного вирусом А (H1N1) pdm09: клиника, диагностика, лечение. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым, больным гриппом. Москва, 2014. С. 49.
10. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным гриппом. 2013.
11. *Alimuddin Zumla, Jaffar A. Al-Tawfiq, Virve I. Enne, Mike Kidd, Christian Drosten et al.* Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections-needs, advances, and future prospects // *The Lancet Infectious Diseases*. September 2014. P. 32–44.
12. *Файзулов Е.Б., Никонова А.А.* Способ дифференциальной диагностики респираторных вирусных инфекций методом мультиплексной ПЦР с детекцией в режиме реального времени и перечень последовательностей для его осуществления (РФ №2460803 – патент 2012 г.).
13. Основы полимеразной цепной реакции. Методическое пособие. Москва, 2012.
14. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 г. № 757н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гриппе легкой степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 23.01.2013 №26697).
15. Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 г. № 1095н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 20.03.2013 №27796).
16. Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 г. № 1098н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 14.03.2013 №27681).
17. *Ершов Ф.И.* Антивирусные препараты: Справочник. 20-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
18. *Кареткина Г.Н.* Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. // *Лечащий врач*. 2015. № 11. С. 46–50.
19. *Белокриницкая Т.Е.* Тяжелые формы гриппа у беременных: факторы риска, особенности клинического течения, профилактика // *Врач*. 2012. №2. С. 32–36.
20. *Булгакова В.А., Молочкова О.В.* Применение отечественного противовирусного препарата в педиатрической практике // *Детские инфекции*. 2012. Том 11. С. 4–9.
21. *Ленева И.А., Федякина И.Т. и др.* Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных // *Вопросы вирусологии*. 2010. Том 55. №3.
22. *Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И.* Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста // *Эпидемиология и инфекции*. 2012. №1. С. 32–40.
23. *Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А., Савенков М.П.* Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпесвирусных инфекций // *Пульмонология*. 2014. №5. С. 83–94.

Авторы

<i>САВЕНКОВА Марина Сергеевна</i>	Д.м.н., в.н.с., профессор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы», кафедра клинической функциональной диагностики РНИМУ им. Н.И. Пирогова; E-mail: mpsavenkov@mail.ru
<i>МАГРО Анастасия Сергеевна</i>	Врач Морозовской детской клинической больницы; magro.alri@yandex.ru
<i>АБРАМОВА Наталья Александровна</i>	К.м.н., зав. педиатрическим отделением поликлиники ОАО Газпром; abramova.doc@gmail.com
<i>ИСАЕВА Елена Ивановна</i>	К.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского; E-mail: immunol.lab@mail.ru

Ананьева Т.В.¹, Карпин С.Л.¹, Айвазян С.О.^{1,2}, Троицкий А.А.²

РЕДКИЕ ФЕНОМЕНЫ В НОРМАЛЬНОЙ ЭЭГ ЧЕЛОВЕКА

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»

² Общество с ограниченной ответственностью Медицинский центр «Невромед»

Ananyeva T.V.¹, Karpin S.L.¹, Aivazyan S.O.^{1,2}, Troitsky A.A.²

RARE PHENOMENONS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL EEG

¹ St.Luka's Clinical Research Center for Children

² Medical Center «Nevromed», Moscow

Резюме

Одним из основных методов диагностики эпилепсии является электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ). Согласно некоторым исследовательским данным эпилептиформные изменения на ЭЭГ выявляются у 25–56% пациентов с эпилепсией. В то же время примерно 0,5% взрослых и 2–4% детей, не страдающих данным недугом, имеют эпилептиформные изменения на ЭЭГ. Примерно у 30% пациентов с фармакологически резистентной эпилепсией диагноз устанавливается ошибочно вследствие неправильной интерпретации данных ЭЭГ, в большинстве случаев физиологических паттернов. В результате пациент обречен на необоснованные социальные ограничения, а также длительный прием противосудорожных препаратов. Данная статья посвящена некоторым из физиологических паттернов, которые в ряде случаев могут ошибочно трактоваться в рамках эпилептиформной и другой патологической активности, что приводит к неправильной тактике лечения.

Ключевые слова: физиологические паттерны, ЭЭГ, бодрствование, сон

Summary

One of the main methods of diagnosing epilepsy is an electroencephalographic study (EEG). According to some research data, epileptiform changes on the EEG are detected in 25–56% of patients with epilepsy. At the same time, approximately 0.5% of adults and 2–4% of children not suffering from this disease have epileptiform changes on the EEG. Approximately 30% of patients with pharmacologically resistant epilepsy were diagnosed incorrectly due to misinterpretation of EEG data, in most cases of physiological patterns. As a result, the patient is doomed to unreasonable social restrictions, as well as long-term use of anticonvulsants. This article is devoted to some of the physiological patterns that, in some cases, can be mistakenly interpreted within the epileptiform and other pathological activity, which leads to incorrect treatment tactics.

Key words: physiological patterns, EEG, wakefulness, sleep

For citation: Ananyeva T.V., Karpin S.L., Aivazyan S.O., Troitsky A.A. Rare phenomena in normal and pathological EEG

В последние годы электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) имеет все более широкое применение. Одним из основных показаний для проведения ЭЭГ является подозрение на наличие эпилепсии. Сопоставление результатов ЭЭГ и клинических

симптомов врачом-неврологом является предпосылкой для правильной тактики лечения пациента (Tatum W.O., 2013; Gaspard N., Hirsch L.J., 2013).

По данным S.J.M. Smith (2005), W.O. Tatum (2013), эпилептиформные изменения на ЭЭГ

выявляются у 25–56% пациентов с эпилепсией. В то же время эпилептиформная активность определяется у 0,5–3,5% взрослых (Gregory R.P., Oates T., Merry R.T.G., 1993; Zivin L., Ajmone Marsan C., 1968) и у 2–4% детей (S.J.M. Smith, 2005; Cavazutti G.B., Capella L., Nalin A., 1980), не страдающих эпилепсией. У 10–30% пациентов с врожденными и приобретенными структурными изменениями в головном мозге, в том числе послеоперационными, также выявляются эпилептиформные изменения на ЭЭГ (Zivin L., Ajmone Marsan C., 1968). В подобных ситуациях особенно важная роль отводится адекватному анализу данных ЭЭГ. Неправильная интерпретация некоторых физиологических паттернов ведет к ошибочной диагностике эпилепсии (Benbadis S.R., Tatum W.O., 2003), вследствие чего пациента ждут серьезные последствия, в том числе необоснованные социальные ограничения (Benbadis S.R., 2014), а также длительный прием противосудорожных препаратов.

По данным ряда авторов (Benbadis S.R., Heriaud L., O'Neill E. et al., 2004), почти у 30% пациентов с фармакорезистентными приступами диагноз эпилепсии установлен ошибочно, причем у большинства из них причиной диагностической ошибки явилась неправильная интерпретация физиологических паттернов (Hernandes-Frau P.E., Benbadis S.R., 2011).

Согласно данным Mizrahi E.M. (1996), к самым часто встречающимся физиологическим паттернам детского возраста, которые расцениваются как эпилептиформные, относятся: задние медленные волны юных, лямбда-волны, гипнагогическая гиперсинхронизация, вертексные потенциалы, преходящие позитивные острые волны в затылочных отведениях во сне, фронтальный ритм активации.

В данной статье мы рассмотрим некоторые из физиологических паттернов, которые, по нашему мнению, чаще всего ошибочно трактуются в рамках эпилептиформной и другой патологической активности, что приводит к неправильной тактике лечения.

Физиологические ЭЭГ-паттерны бодрствования, имеющие сходство с эпилептиформной активностью

Лямбда-волны (рис. 1)

Заостренные волны, преимущественно тета-диапазона, амплитудой в среднем около 50 мкВ, регистрируются чаще билатерально в затылочных

отделах (иногда с незначительной асимметрией) в бодрствовании при открытых глазах, ассоциированы с саккадическими движениями глаз. Как правило, появляются на 2-м году жизни, максимально представлены (до 80%) у детей в возрасте от 3 до 12 лет. При значительной межполушарной асимметрии можно заподозрить патологию на стороне подавления амплитуды. Лямбда-волны обычно сочетаются с преходящими позитивными острыми волнами в затылочных отведениях во сне (POSTs).

Задние медленные волны юных (Posterior slow waves of youth), синоним – «оципитальные дельта-волны подростков» (рис. 2.1 и 2.2)

Высокоамплитудные тета-, дельта-волны накладываются на альфа-ритм, часто напоминают комплексы острая – медленная волна. Блокируются при открытии глаз, усиливаются на фоне гипервентиляции. Наиболее часто встречаются в возрасте 8–14 лет, практически отсутствуют в возрасте старше 21 года.

Субклинические ритмичные электрографические разряды взрослых (Subclinical rhythmic electrographic discharge of adults (SREDA) (рис. 3.1 и 3.2)

Билатеральные, редко асимметричные, ритмичные заостренные тета-волны в теменных и задне-височных отделах с распространением на центральные отделы. Встречаются в бодрствовании, иногда в дремоте и REM-сне у пациентов обычно старше 40–50 лет.

Брешь-ритм (ритм «пролома», Breach rhythm) (рис. 4)

Регистрируется в области костного дефекта в любом возрасте, любой локализации, в бодрствовании и во сне.

Физиологические ЭЭГ-паттерны сна, имеющие сходство с эпилептиформной активностью

Преходящие позитивные острые волны в затылочных отведениях во сне (Positive Occipital Sharp Transients Sleep (POSTS) (рис. 5)

Регистрируется во 2-й, реже в 3-й стадии сна у 50–80% взрослых и детей старше 3 лет. Практически всегда билатерально синхронно, но могут быть и асимметричны (менее 50% по амплитуде – вариант нормы).

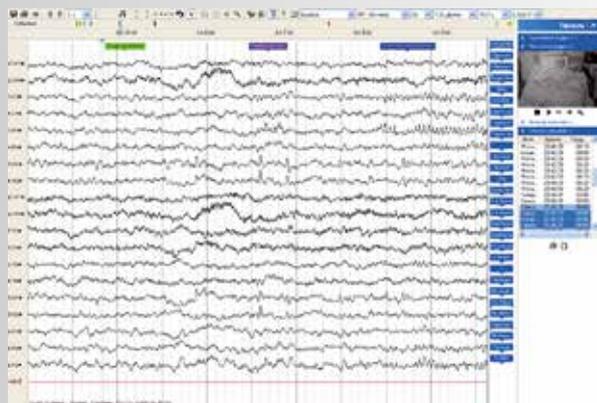


Рис. 1. Физиологические паттерны бодрствования.
Лямбда-волны

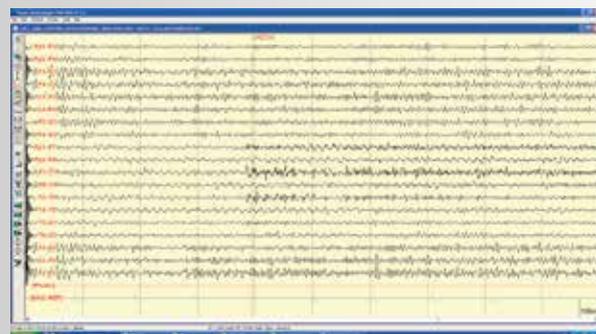


Рис. 3.1. Субклинические ритмичные электрографические разряды (Subclinical rhythmic electrographic discharge of adults (SREDA))

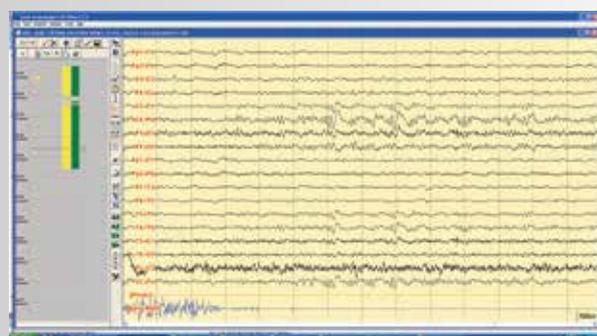


Рис. 2.1. Физиологические паттерны бодрствования.
Задние медленные волны юных
(Posterior slow waves of youth)

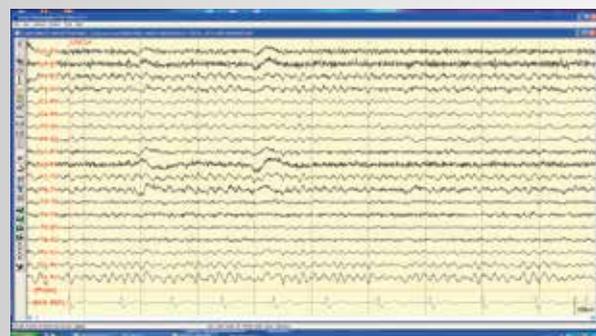


Рис. 3.2. Субклинические ритмичные электрографические разряды (Subclinical rhythmic electrographic discharge of adults (SREDA))

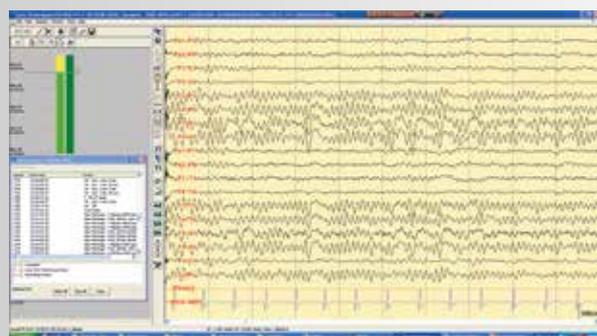


Рис. 2.2. Физиологические паттерны бодрствования.
Задние медленные волны юных
(Posterior slow waves of youth)

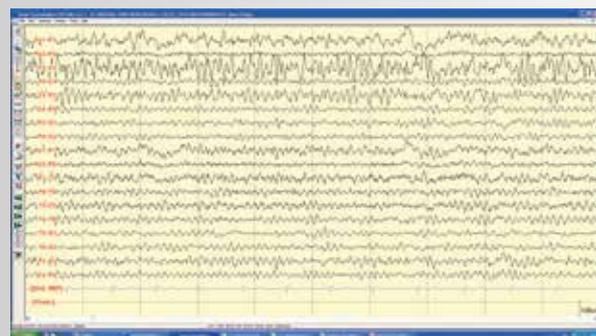


Рис. 4. Брешь-ритм (ритм «пролома», Breach rhythm) в бодрствовании

Атипичные вертексные потенциалы (рис. 6)

Регистрируются только в 1–2-й стадии по-REM-сна, с амплитудным преобладанием в лобно-вертексных отведениях.

Гипнагогическая гиперсинхронизация (Hypnagogic hypersynchrony (рис.7))

Встречается в дремоте и при пробуждении из глубокого сна в виде билатерально-синхронных волн дельта-, тета-диапазона (3–5Гц), часто с включением островолнового компонента. Регистрирует-

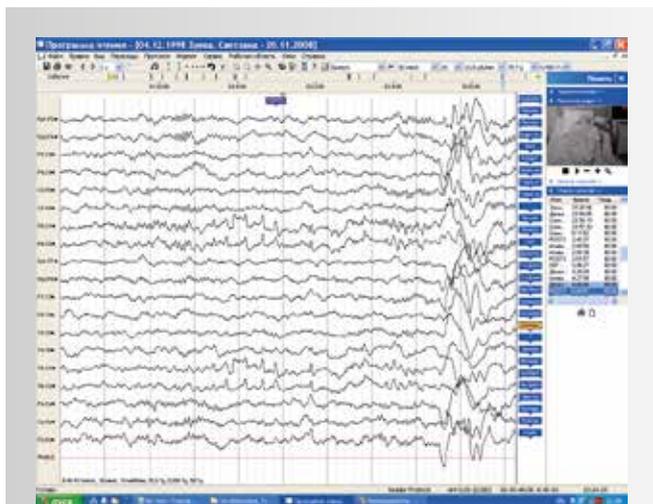


Рис. 5. Физиологические паттерны сна. Преходящие положительные острые волны в затылочных отведениях во сне (Positive Occipital Sharp Transients Sleep (POSTS) в биполярном монтаже

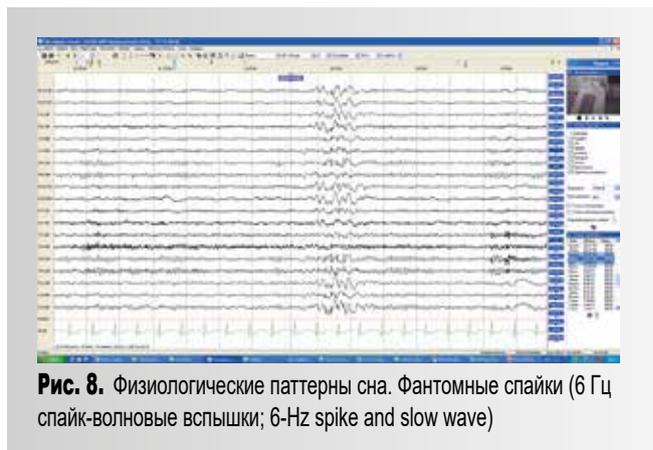


Рис. 8. Физиологические паттерны сна. Фантомные спайки (6 Гц спайк-волновые вспышки; 6-Hz spike and slow wave)

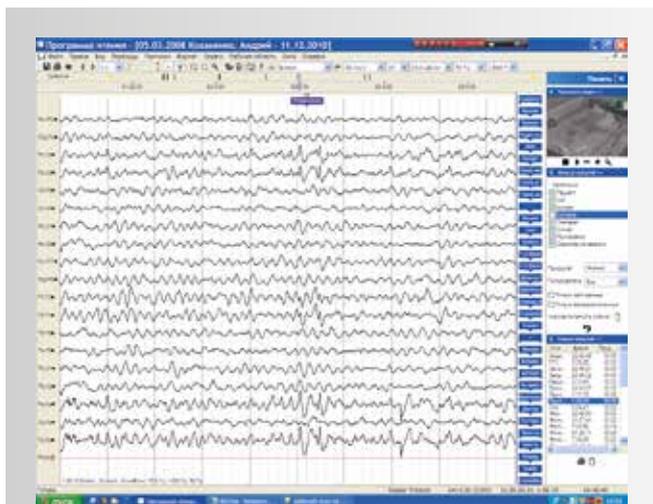


Рис. 6. Физиологические паттерны сна. Атипичные вертексные потенциалы

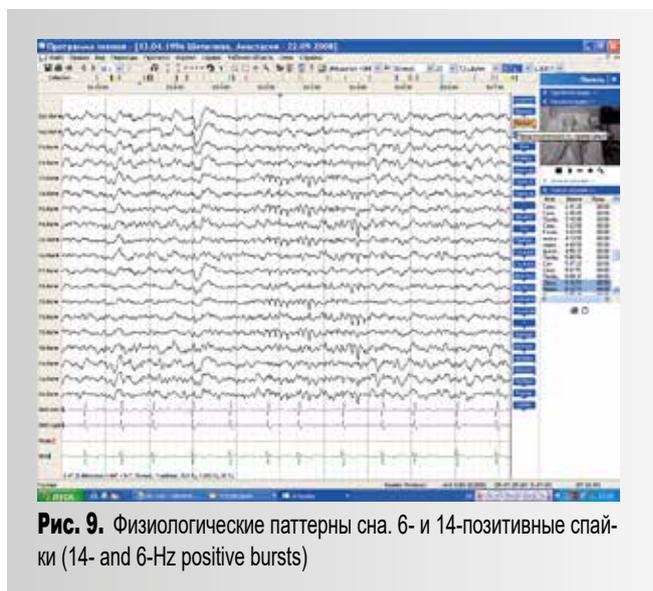


Рис. 9. Физиологические паттерны сна. 6- и 14-положительные спайки (14- and 6-Hz positive bursts)



Рис. 7. Физиологические паттерны сна. Гипнагогическая гиперсинхронизация (Hypnagogic hypersynchrony)

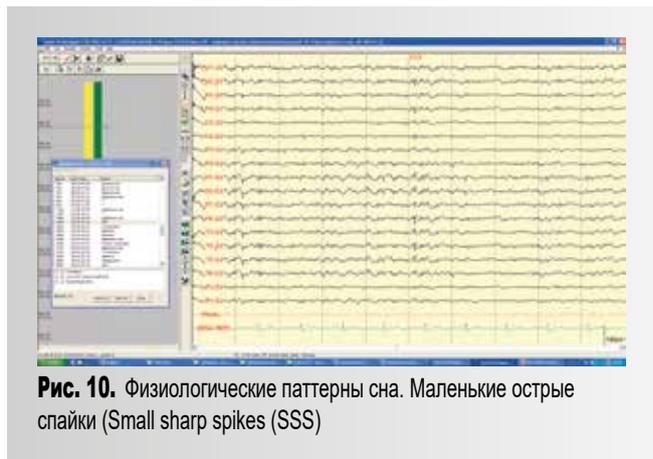


Рис. 10. Физиологические паттерны сна. Маленькие острые спайки (Small sharp spikes (SSS))

ся с 2–3-месячного возраста. В 9–11 лет регистрируется лишь у 10% детей, исчезает к 12–13 годам. Иногда может совпадать с неэпилептическим миоклонусом сна, что в ряде случаев может вызывать затруднения в интерпретации.

Фантомные спайки (6 Гц спайк-волновые вспышки; 6-Hz spike and slow wave) (рис. 8)

Регистрируются во время расслабленного бодрствования и дремоты и исчезают во второй стадии сна. Могут встречаться у подростков, но чаще регистрируются у взрослых в виде коротких вспышек спайков низкой амплитуды, частотой 5–7 Гц (чаще около 6 Гц). Называются «фантомные» из-за того, что низкая амплитуда спайка контрастирует с последующим медленно-волновым компонентом и более широким распространением медленной волны. Регистрируются преимущественно билатерально-синхронно.

6- и 14-позитивные спайки (14- and 6-Hz positive bursts) (рис. 9)

Короткие (до 1–1,5 секунд) вспышки аркообразных волн частотой 5–17 Гц (чаще 6 и 14), амплитудой до 75 мкВ, максимально выражены в задне-височно-теменных отделах. Регистрируются в дремоте, поверхностном сне и исчезают в глубоких стадиях.

Низкоамплитудные острые спайки (Small sharp spikes (SSS) (рис. 10)

Также встречаются в литературе как *доброкачественные спорадические спайки во сне (BSSS)* или *доброкачественные эпилептиформные транзисты сна (BETS)*. Это низкоамплитудные одиночные, чаще унилатеральные спайки, максимально выражены в височных отделах. Встречаются в дремоте, начале поверхностного сна у 20–25% взрослого населения, преимущественно в возрасте 30–40 лет. Не встречаются у детей младше 10 лет.

Wicket-потенциалы (Wicket waves, Wicket spikes) (рис. 11)

Монофазные аркообразные волны частотой 6–11 Гц, амплитудой 60–200 мкВ, длительностью 0,5–1 сек., билатерально или унилатерально в височных отведениях, чаще слева. Регистрируются примерно у 1% взрослых старше 30 лет, преимущественно в 1–2-й стадиях поп-REM-сна, редко в REM-сне.

Затылочные спайки слепых (Occipital spikes of blindness, иглоподобные спайки – Needle-like Spikes of blindness) (рис. 12)

Регистрируются в затылочных и теменных регионах с раннего младенчества у пациентов



Рис. 11. Wicket-потенциалы (Wicket waves, Wicket spikes)

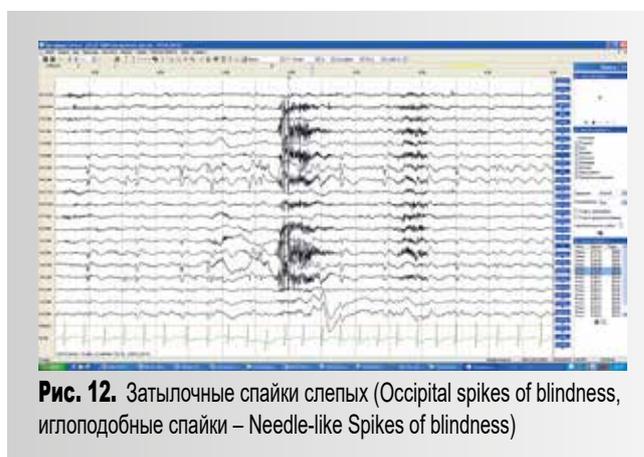


Рис. 12. Затылочные спайки слепых (Occipital spikes of blindness, иглоподобные спайки – Needle-like Spikes of blindness)

с врожденной амблиопией. Могут регистрироваться как изолированно, так и билатерально синхронно. Редуцируются в подростковом возрасте. Не относятся к эпилептиформной активности. Тем не менее чаще встречаются у пациентов с умственной отсталостью и эпилепсией.

Физиологические ЭЭГ-паттерны, имеющие сходство с патологической активностью в бодрствовании и/или во сне (ритмичные паттерны)

Ритмичные височные тета-вспышки в дремоте (Rhythmic Temporal Theta Bursts of Drowsiness (RTTD), или Rhythmic Midtemporal Discharges (RMTD), психомоторный вариант) (рис. 13)

Заостренные ритмичные тета-волны (частотой 5–6,5 Гц) регистрируются в височных отделах билатерально или унилатерально, с варьирующей

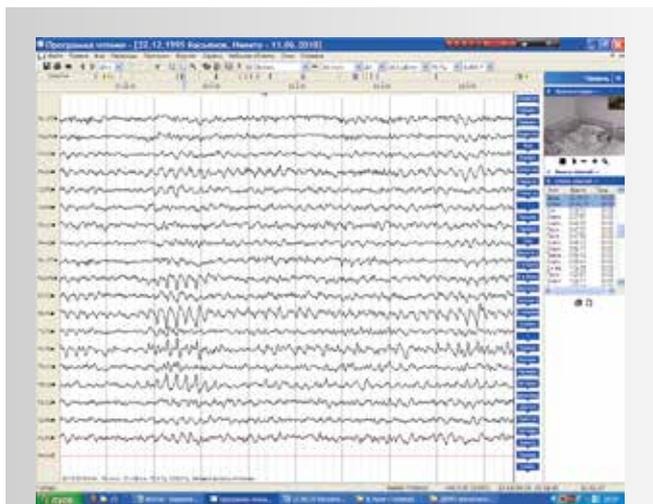


Рис. 13. Ритмичные височные тета-выскачки в дремоте (Rhythmic Temporal Theta Bursts of Drowsiness (RTTD), или Rhythmic Midtemporal Discharges (RMTD), психомоторный вариант)

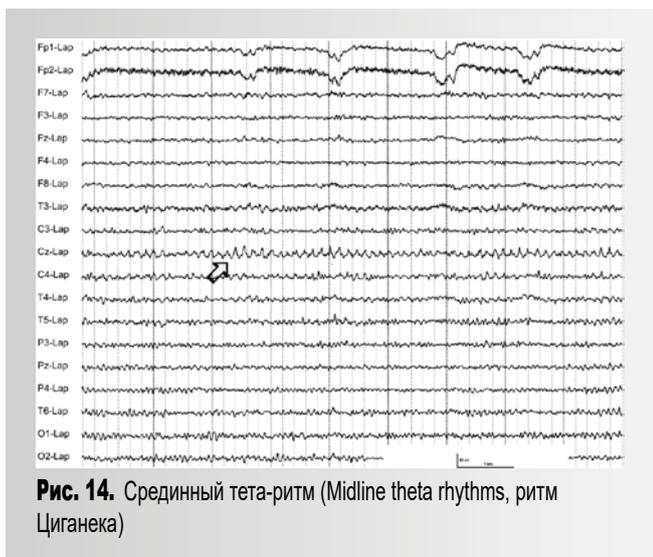


Рис. 14. Срединный тета-ритм (Midline theta rhythms, ритм Циганека)

латерализацией. Встречается у 0,5–2% взрослых (чаще у подростков и молодых) в состоянии расслабленного бодрствования или в раннем non-REM и REM-сне.

Срединный тета-ритм (Midline theta rhythms, ритм Циганека) (рис. 14)

Выскачки ритмичных волн тета-диапазона (5–7 Гц) длительностью 3–20 секунд, напоминающие мю-ритм, с максимальным амплитудным преобладанием в центрально-вертексной (Cz), реже лобно-вертексной (Fz) области. Регистрируется в бодрствовании и дремоте у детей и молодых взрослых.

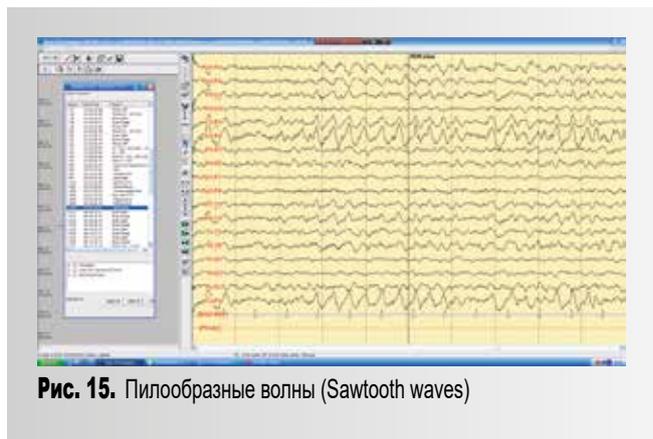


Рис. 15. Пилообразные волны (Sawtooth waves)

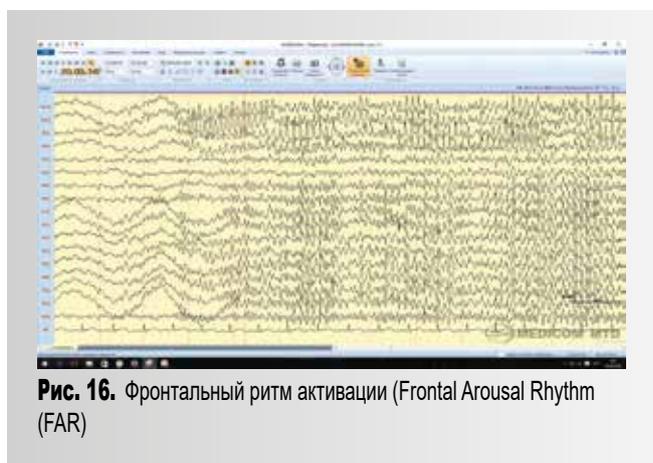


Рис. 16. Фронтальный ритм активации (Frontal Arousal Rhythm (FAR))

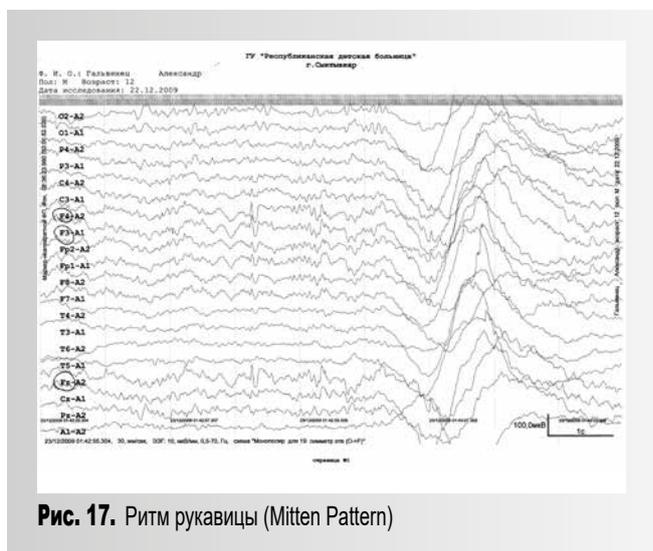


Рис. 17. Ритм рукавицы (Mitten Pattern)

Пилообразные волны (Sawtooth waves) (рис. 15)

Заостренные волны дельта-диапазона, имеют билатеральный характер с амплитудным максимумом в вертексных отведениях, регистрируются в фазу REM-сна.

Таблица 1. Сводная таблица по частоте встречаемости и возрастным аспектам наиболее «эпилептиформных» физиологических паттернов

Название	Возраст	%
Физиологические ЭЭГ-паттерны, напоминающие эпилептиформные разряды в бодрствовании		
Лямбда-волны	> 1 год	50–80%
Задние медленные волны юных (Posterior slow waves of youth)	2–14 лет	
Брешь-ритм (ритм «пролома», Breach rhythm)	Любой	
Физиологические ЭЭГ-паттерны, напоминающие эпилептиформные разряды во сне		
Преходящие позитивные острые волны в затылочных отведениях во сне (Positive Occipital Sharp Transients Sleep (POSTS))	1–35 лет	50–80%
Атипичные вертексные потенциалы	> 1 год	
Гипнагогическая гиперсинхронизация (Hypnagogic hypersynchrony)	2 мес. – 13 лет	10–90%
Фантомные спайки (6 Гц спайк-волновые вспышки, 6-Hz spike and slow wave)	> 14 лет	0,5–2%
6- и 14- позитивные спайки (14- and 6-Hz positive bursts)	3–20 лет	2,5%
Маленькие острые спайки (Small sharp spikes (SSS))	> 10 лет	1,4–24%
Wicket-потенциалы (Wicket waves, Wicket spikes)	> 30 лет	1%
Затылочные спайки слепых (Occipital spikes of blindness, иглоподобные спайки – Needle-like Spikes of blindness)	До 13 лет	50–75% с амблиопией
Физиологические ЭЭГ-паттерны, напоминающие патологическую активность в бодрствовании и/или во сне (ритмичные паттерны)		
Ритмичные височные тета-вспышки в дремоте (Rhythmic Temporal Theta Bursts of Drowsiness (RTTD), или Rhythmic Midtemporal Discharges (RMTD), психомоторный вариант)	13–30 лет	0,5–2%
Срединный тета-ритм (Midline theta rhythms, ритм Циганека)	Дети, молодые	
Пилообразные волны (Sawtooth waves)	Любой	
Фронтальный ритм активации (Frontal Arousal Rhythm (FAR))	2–12 лет	
Субклинические ритмичные электрографические разряды взрослых (Subclinical rhythmic electrographic discharge of adults (SREDA))	> 40 лет	
Ритм рукавицы (Mitten Pattern)		

Фронтальный ритм активации (Frontal Arousal Rhythm (FAR)) (рис.16)

Вспышки волн частотой 7–20 Гц, длительностью от 1–3 до 13–20 секунд, регистрируются в лобных отделах во время пробуждения у детей 2–12 лет, чаще в возрасте 2–4 лет.

Ритм рукавицы (Mitten Pattern) (рис. 17)

Регистрируется во сне, лучше представлен в 3-й стадии non-REM-сна. Состоит из заострен-

ных волн, по форме напоминающих варежку. Является вариантом вертексного потенциала или К-комплекса.

В заключение обзора представляем «Сводную таблицу по частоте встречаемости и возрастным аспектам наиболее схожих с эпилептиформными физиологических паттернов», основанную на анализе литературы (табл. 1).

Литература

1. *Tatum W.O.* Normal «suspicious» EEG. *Neurology* 2013; 80; S4.
2. *Benbadis S.R., Tatum W.O.* Overinterpretation of EEGs and misdiagnosis of epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:42–4.
3. *Smith S.J.M.* EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (Suppl II):ii2–ii7.
4. *Gregory R.P., Oates T., Merry R.T.G.* EEG epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86:75–7.
5. *Zivin L., Ajmone M.C.* Incidence and prognostic significance of «epileptiform» activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 1968;91:751–778.
6. *Cavazutti G.B., Capella L., Nalin A.* Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43–55.
7. *Gaspard N., Hirsch L.J.* Pitfalls in ictal EEG interpretation: Critical care and intracranial recordings. *Neurology* 2013;80: S26.
8. *Laoprasert P.* Atlas of Pediatric EEG. 2011.
9. *Benbadis S.R.* Editorial: The tragedy of over-read EEGs and wrong diagnoses of epilepsy. *Expert Rev. Neurother.* 2014;10 (3).
10. *Benbadis S.R., Heriaud L., O'Neill E. et al.* Outcome of prolonged EEG video monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia* 2004;45:1150–1153.
11. *Hernandes-Frau P.E., Benbadis S.R.* Pearls & Oysters: Errors in EEG interpretations. *Neurology* 2011;76: e57-e59.
12. *Mizrahi E.M.* Avoiding the pitfalls of EEG interpretation in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1996;37 (Suppl.1):S41-S51.

Авторы

<i>АНАНЬЕВА Татьяна Владиславовна</i>	Врач-невролог психоневрологического отделения, Государственное бюджетное учреждение ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. E-mail: dr.antavl@gmail.com
<i>КАРПИН Станислав Леонидович</i>	Врач-невролог психоневрологического отделения, Государственное бюджетное учреждение ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38
<i>АЙВАЗЯН Сергей Оганесович</i>	Руководитель отдела неврологии и эпилептологии, Государственное бюджетное учреждение ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. Руководитель лаборатории видео-ЭЭГ-мониторинга, ООО Медицинский центр «Невромед». Адрес: 115184, Москва, Б. Овчинниковский пер., д.17/1, стр. 3
<i>ТРОИЦКИЙ Алексей Анатольевич</i>	Врач-невролог, ООО Медицинский центр «Невромед». Адрес: 115184, Москва, Б. Овчинниковский пер., д. 17/1, стр. 3

Петраки В.Л., Притыко А.Г., Симерницкий Б.П., Асадов Р.Н., Ишутна Ю.Л., Прокопьев Г.Г.

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ – НАПРАВЛЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГБУЗ «НПЦ СПЕЦ.МЕД.ПОМОЩИ ДЕТЯМ ДЗМ»

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы»

Petraki V.L., Prityko A.G., Simernitsky B.P., Asadov R.N., Ishutna Yu.L., Prokopiev G.G.

PERINATAL NEUROSURGERY IS THE DIRECTION OF THE ST.LUKA'S CLINICAL RESEARCH CENTER FOR CHILDREN

St.Luka's Clinical Research Center for Children

Резюме

В рамках перинатальной нейрохирургии проводятся лечебно-диагностические мероприятия при патологии ЦНС плода и новорожденного ребенка, которые разделены на этапы: фетальная нейрохирургия, интранатальные нейрохирургические пособия, нейрохирургическое «сопровождение» новорожденного, нейрохирургические операции в специализированном стационаре. Фетальная нейрохирургия включает коррекцию spina bifida, гидроцефалии, арахноидальных кисты головного мозга плода. Интранатальный этап включает чрезродничковые пункции желудочков или кист мозга. Сопровождение новорожденных в родильных домах и перинатальных центрах направлено на проведение неотложных и плановых нейрохирургических манипуляций с целью подготовки к основному этапу лечения. В специализированном стационаре НПЦ нейрохирургические вмешательства направлены на восстановление физиологических параметров или функций на основе применения малоинвазивных и сберегающих технологий.

Перинатальная нейрохирургия является перспективным направлением нейрохирургии и обладает большим потенциалом дальнейшего развития за счет внедрения инновационных технологий.

Ключевые слова: перинатальная нейрохирургия, фетальная нейрохирургия, гидроцефалия, цефалоцентез, эндоскопия

Abstract

Therapeutic and diagnostic procedures were carried out in the pathology of the CNS of the fetus and newborn baby within the scope of perinatal surgery. They consist of the following stages: fetal neurosurgery, intranatal neurosurgical aids, neurosurgical care of a newborn, and neurosurgical interventions at a specialized in-patient facility.

Fetal neurosurgery includes correction of spina bifida, hydrocephalus and arachnoidal cerebral fetal cysts. The intranatal stage includes transfontanellar punctures of cerebral ventricles or cysts. Monitoring of newborns at maternal homes and perinatal centers is aimed at the urgent and planned neurosurgical manipulations to prepare for the basic treatment stage. At the specialized in-patient facility of the Research Center, the neurosurgical interventions are aimed at the restoration of physiological parameters or functions based on minimally invasive and saving technologies.

Perinatal neurosurgery is a perspective branch of neurosurgery. It has a great potential of subsequent development at the expense of introduction of innovative technologies.

Key words: perinatal neurosurgery, fetal neurosurgery, hydrocephalus, cephalocentesis, endoscopy

Перинатальная нейрохирургия – это раздел нейрохирургии, занимающийся патологией центральной нервной системы плода и новорожденного ребенка. Специфика раздела predeterminedена возрастными анатомо-физиологическими особенностями, основными из которых являются:

- быстрое увеличение массы мозга: во второй половине беременности масса мозга плода увеличивается в 10 раз, достигая при рождении 380 граммов, а к концу 1 года жизни – 1000 граммов;
- высокое содержание жидкости в ткани мозга: у плода в 34 недели жидкость составляет 90–91%, у новорожденного – 88–89%, в 6 мес. – 80%, в 2 года – 72%;
- незавершенный процесс миелинизации мозга;
- наличие герминального матрикса;
- незрелость ауторегуляции мозгового кровообращения;
- двигательные зоны и корковые анализаторы в стадии функционального становления;
- относительно большой объем ликворных пространств;
- отсутствие пахионовых грануляций;
- спинной мозг заканчивается ниже L-2 позвонка;
- высокая пластичность черепа: подвижность костей черепа обеспечивается их фиброзными соединениями (синдесмозы) на своде и хрящевыми (синхондрозы) – на основании черепа; кости свода черепа тонкие, гибкие, не содержат губчатого слоя;
- быстрое увеличение размеров черепа: окружность головы увеличивается на 12 см на первом году жизни, на втором – на 2 см, далее по 0,5 см/год до 10 лет; объем мозгового отдела черепа к 6 месяцам удваивается, а к 2 годам – утраивается [1, 2].

Лечебно-диагностические мероприятия перинатального периода характеризуются междисциплинарным подходом и разделены на этапы:

- фетальная нейрохирургия;
- интранатальные нейрохирургические пособия;
- нейрохирургическое «сопровождение» новорожденного;
- нейрохирургические оперативные вмешательства в специализированном стационаре.

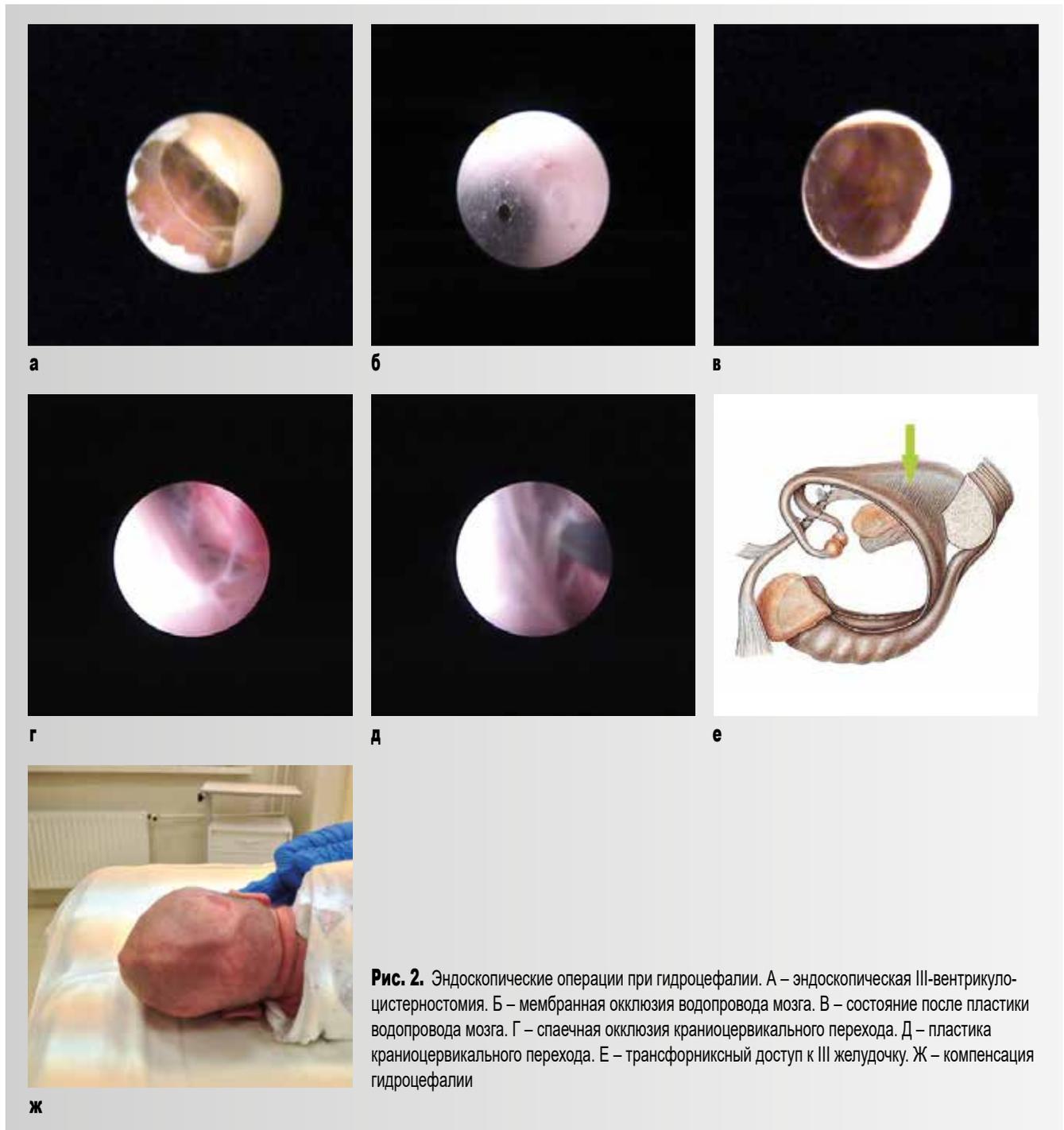
В антенатальном периоде диагностика патологии ЦНС плода основана на ультразвуковых исследо-

ваниях, дополненных МРТ плода или фетоскопией по показаниям. Ведение беременности и способ родоразрешения уточняется пренатальным консилиумом с учетом особенностей акушерского статуса: срок беременности, положение плода и плаценты, количество плодов, вариант патологии ЦНС плода (-ов), ориентация родителей на продление беременности. Важным звеном диагностики является выделение случаев, требующих нейрохирургической помощи ante- или постнатально, среди которых – гидроцефалия, арахноидальные кисты, внутрижелудочковые кровоизлияния, черепно-мозговые грыжи, spina bifida, аневризма вены Галена, краниосиностозы, опухоли мозга, краниопаги. Не менее важным является определение патологий, не подлежащих нейрохирургическим вмешательствам. Среди них: гипо- и агенезия мозолистого тела, агенезия межжелудочковой перегородки, опто-хиазмальная дисплазия, гипогенезия червя мозжечка, лисэнцефалия, пахигирия, макрогирия, микрогирия, полимикрогирия, улегирия, шизэнцефалия, микроцефалия, порэнцефалия, макроцефалия, анэнцефалия, ателеэнцефалия, нионэнцефалия, экзэнцефалия, подэнцефалия, аринэнцефалия.

В настоящее время фетальной нейрохирургической коррекции подлежат spina bifida, гидроцефалия, арахноидальные кисты головного мозга плода. Прогрессирование фетальной гидроцефалии приводит к снижению перфузии мозга, дегенерации нейронов, нарушению в синапсах, демиелинизации нервных волокон и глиозу. Структурные изменения в ранней стадии обратимы благодаря высокой пластичности формирующейся нервной системы. Однако в поздних сроках беременности процессы глиоза и демиелинизации мозга плода могут стать необратимыми [3, 4, 5]. С целью их предотвращения предложены манипуляции цефалоцентеза и вентрикулоамниотического шунтирования.

У беременной 34 лет с гидроцефалией плода нами выполнен цефалоцентез на 26–27-й неделе при УЗИ-навигации. Удалено 80 мл желтого прозрачного ликвора под повышенным давлением, в результате чего желудочки существенно уменьшились, окружность черепа плода сократилась на 2 см. В клиническом анализе ликвора: белок – 1,8 г/л, цитоз – 6/3, глюкоза – 1,24 ммоль/л. В 31–32 недели процедура выполнена повторно. После удаления 80 мл ликвора окружность черепа плода сократилась на 2 см. Родоразрешение кесаревым сечением в 34–35 недель. Родился ребенок весом

2620 г, длиной 46 см и оценкой по Апгар 5/7 баллов. Неврологический статус: окружность головы 36 см, гидроцефальный синдром с персистирующей симптоматикой внутричерепной гипертензии, умеренно выраженная симптоматика угнетения ЦНС, неустойчивость безусловных рефлексов. Нейросонографическое и МРТ-исследования выявили расширение боковых желудочков суммарно до 88 мм;



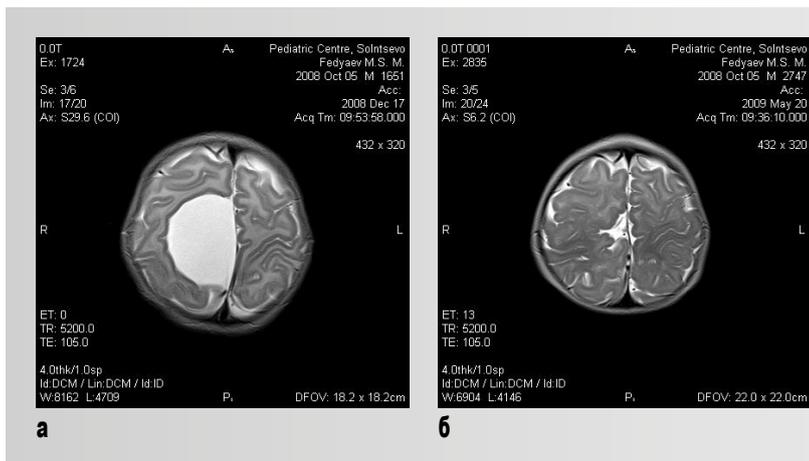


Рис. 3. Арахноидальные кисты головного мозга и результаты лечения. А – киста межполушарной щели. Б – результат кистоцистернотомии

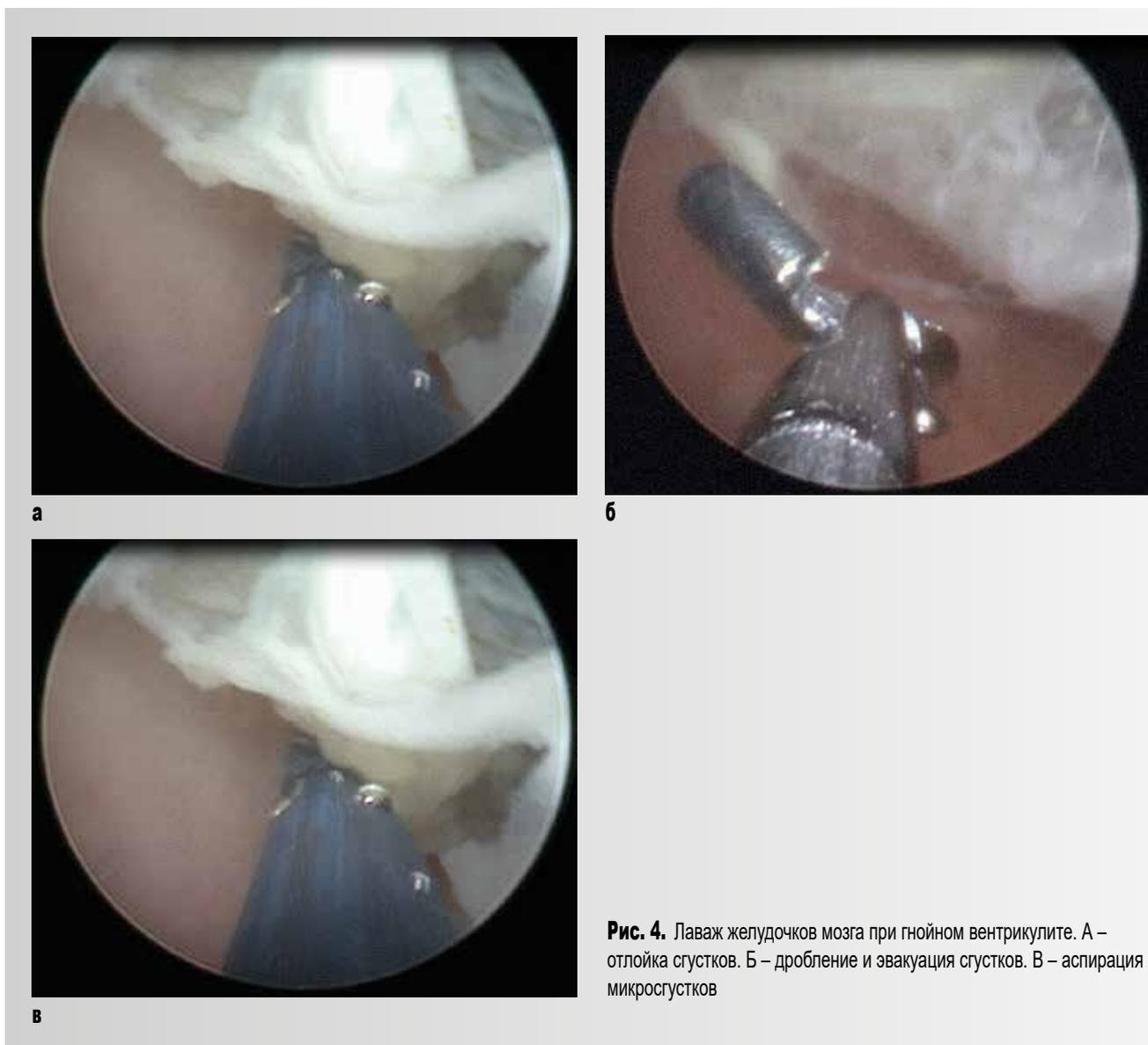


Рис. 4. Лаваж желудочков мозга при гнойном вентрикулите. А – отлойка сгустков. Б – дробление и эвакуация сгустков. В – аспирация микросгустков

окклюзию водопровода мозга; дефект межжелудочковой перегородки. Выполнено оперативное вмешательство в объеме: эндоскопическая III-вентрикулоцистерностомия, перфорация конечной пластинки, двусторонняя плексускоагуляция, трансформиксная пластика и стентирование водопровода вентрикулярным катетером шунта, имплантация ВП-шунта с использованием программируемого клапана. Операция продолжительностью 65 минут прошла без осложнений. На протяжении последующих 1,5 лет отмечена положительная динамика психомоторного развития ребенка при отсутствии осложнений, обусловленных наличием и функцией шунтирующей системы. Таким образом, в нашей практике цефалосентез при фетальной гидроцефалии способствовал снижению степени макрокрании, пролонгации беременности и успешному оперативному лечению в неонатальном периоде [6].

Вентрикулоамниотическое шунтирование при фетальной гидроцефалии призвано обеспечить постоянный отток ликвора из расширенных желудочков головного мозга плода в амниотический мешок. Операция заключается в пункционной имплантации силиконового катетера между желудочками мозга плода и амниотической полостью. В настоящее время метод не нашел широкого применения по причине большого числа осложнений и применяется лишь в отдельных клиниках [7].

В литературе описана операция эндоскопической III-вентрикулоцистерностомии (ETV) при фетальной гидроцефалии и опыт её применения в одном случае [7]. Эффективность данной операции еще предстоит изучить.

Кисты головного мозга плода, в частности арахноидальные кисты межполушарной локализации, могут быть пропунктированы антенатально по методике, аналогичной цефалосентезу.

Фетальная коррекция Spina Bifida нацелена на улучшение внутриутробного развития мозга, улучшение моторной функции нижних конечностей, предотвращение развития аномалии Chiari II и снижение вероятность ВП-шунтирования гидроцефалии. В нашей практике у женщины 35 лет при второй беременности в сроке 15 недель выявлена Spina Bifida поясничного отдела позвоночника плода, аномалия Chiari II, симметричное расширение боковых желудочков. Операция внутриутробного иссечения спинно-мозговой грыжи поясничной области с пластикой грыжевых ворот проведена в сроке 23–24 недели и прошла без осложнений.

В сроке 26 недель отмечено удовлетворительное состояние локуса операции и положительные изменения со стороны мозга в виде стабилизации размеров желудочков, проксимального смещения миндалин мозжечка и «образования» большой затылочной цистерны. В дальнейшем беременность протекала без осложнений и завершилась кесаревым сечением на 39-й неделе. Вес ребенка 3220 г, рост – 52 см, оценка по Апгар – 8/9 баллов. В неврологическом статусе – окружность головы в пределах нормы, большой родничок не напряжен, нижний вялый парапарез, нарушение функции тазовых органов по типу недержания мочи и кала. Status localis – послеоперационный рубец в поясничной области в удовлетворительном состоянии (рис. 1).

МРТ-исследование в 1-е сутки жизни ребенка выявило умеренную вентрикуломегалию, большая затылочная цистерна определяется, удовлетворительное состояние спинного мозга и позвоночного канала в области операции. Прогрессирования гидроцефалии в последующем не отмечено. Реабилитационная терапия проводилась с первого месяца жизни.

Помимо открытых операций при Spina Bifida, внедрены и считаются перспективными эндоскопические вмешательства, в том числе с использованием робототехники [8].

Интранатальный этап предполагает выполнение чрезродничкового пункционного дренирования желудочков или кист мозга с целью сокращения окружности черепа и снижения риска травматизации ребенка в процессе родов.

Неонатальный период характеризуется длительным бессимптомным течением патологии или преобладанием неспецифических общемозговых симптомов, а общее состояние нередко усугубляется сопутствующими заболеваниями.

Нейрохирургическое сопровождение новорожденных в родильных домах и перинатальных центрах предполагает уточнение диагноза и проведение лечебных манипуляций. Основным диагностическим методом является НСГ. Иногда он может быть дополнен КТ или МРТ в зависимости от показаний и оснащения клиники. Объем нейрохирургической помощи определяется выявленной патологией и состоянием ребенка. Проводимые манипуляции могут иметь временный эффект (вентрикулярные пункции, наружный вентрикулярный дренаж, субгалеальный дренаж и др.) или являются радикальными (пункционная эвакуация ке-

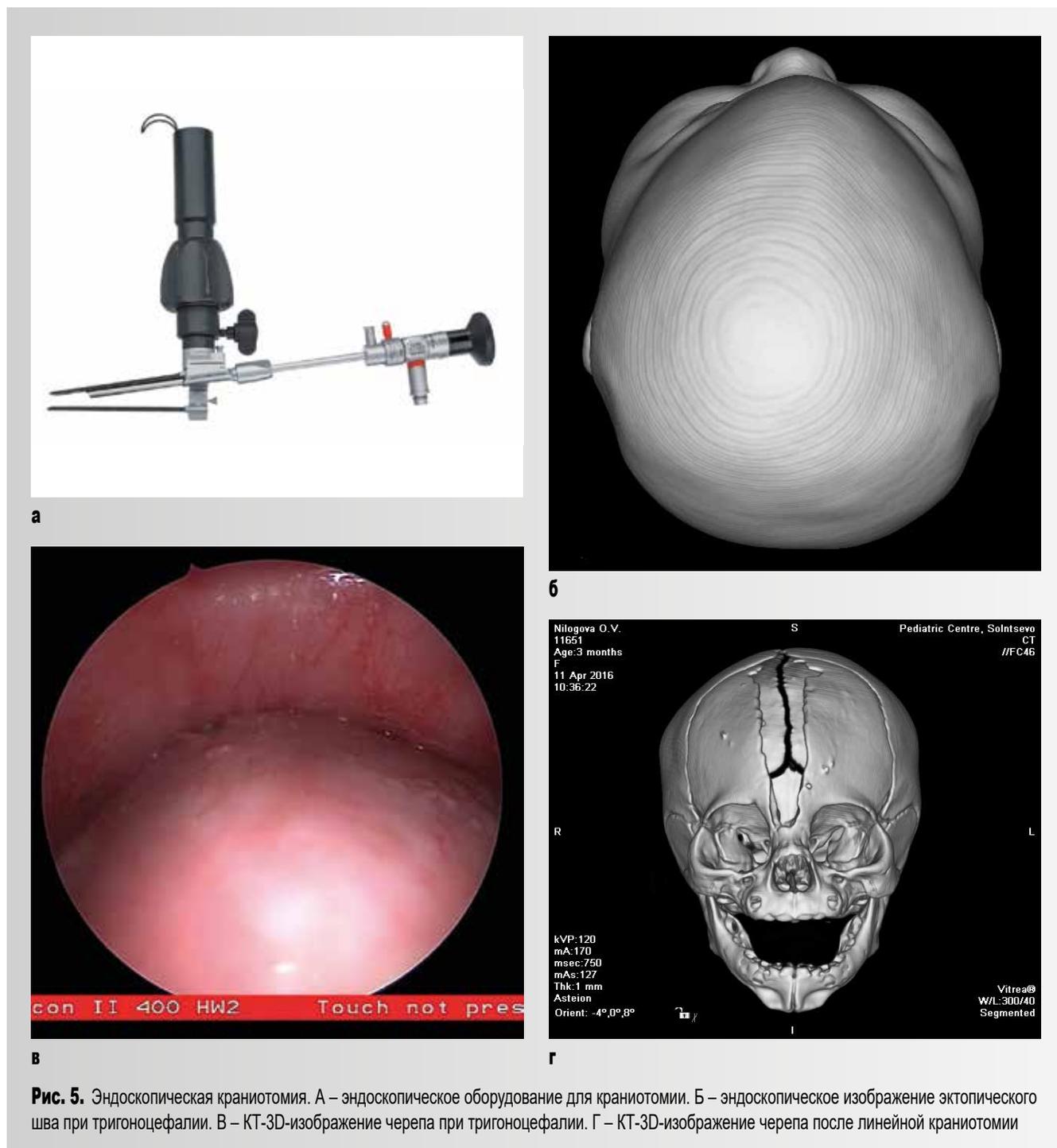


Рис. 5. Эндоскопическая краниотомия. А – эндоскопическое оборудование для краниотомии. Б – эндоскопическое изображение эктопического шва при тригоцефалии. В – КТ-3D-изображение черепа при тригоцефалии. Г – КТ-3D-изображение черепа после линейной краниотомии

фалогематомы; ВП-шунтирование гидроцефалии или грыжесечение при мозговых грыжах). Некоторые действия являются подготовительными к последующему оперативному лечению в специализированном стационаре.

Нейрохирургические оперативные вмешательства в специализированном стационаре направлены на восстановление физиологических параме-

тров или функций на основе этиопатогенетических методов лечения с применением малоинвазивных и берегающих технологий.

При врожденной и приобретенной гидроцефалии эндоскопические операции проводятся с целью устранения окклюзий ликворопроводящих путей и профилактики их повторного развития, формирования дополнительных интракраниальных обходных

путей оттока ликвора, нормализации внутричерепного давления и санации ликвора. Совершенствование методики позволило расширить показания и повысить эффективность лечения гидроцефалии у новорожденных детей, включая недоношенных [9]. На рис. 2 представлены некоторые варианты нейроэндоскопических операций.

При необходимости экстракраниального отведения ликвора эндоскопическая установка вентрикулярного катетера шунтирующей системы по ходу ликворопроводящих путей обеспечивает равномерное дренирование всех отделов желудочковой системы одновременно с субарахноидальными пространствами. В дальнейшем это существенно снижает риск развития осложнений шунта.

Эндоскопические операции являются также методом выбора при арахноидальных кистах головного мозга у новорожденных детей. Эффективность кистовентрикулостомий и кистоцистерностомий приближается к 100%. На рис. 3 представлен результат кистостомий.

Перспективным методом является проведение эндоскопического лаважа желудочковой системы мозга при таких патологических состояниях, как гнойный ventрикулит и внутрижелудочковое кровоизлияние. Процедура позволяет эффективно удалить патологическое содержимое из желудочковой системы, санировать ликвор, устранить или предотвратить разобщение желудочков мозга, восстановить ликвороциркуляцию. На рис. 4 представлены этапы лаважа желудочков мозга при гнойном ventрикулите.

Расщепление дужек и/или тел позвонков – Spina Bifida – является одной из наиболее специфических патологий неонатального периода. Чаще встречаются менингомиело- и менингорадикулоцеле, тре-

бующие проведения оперативного вмешательства в первые часы жизни ребенка в связи с ликвореей или угрозой ее развития. Операция заключается в иссечении грыжевого мешка, устранении фиксации и репозиции корешков и спинного мозга, поэтажной пластике грыжевых ворот мягкими тканями. Операции проводятся при электромиографическом мониторинге с применением микроинструментария и увеличительной оптики. Большие размеры грыжевого мешка и обширные дефекты кожи требуют предварительной имплантации подкожных эспандеров для увеличения площади кожных лоскутов.

Черепно-мозговые грыжи подлежат иссечению с последующей поэтажной пластикой грыжевых ворот. Костные дефекты черепа размерами более 2×2 см закрываются костными аутотрансплантатами или металлоконструкциями. При передних черепно-мозговых грыжах и деформациях лицевого скелета дополнительно проводится пластическая краниореконструкция лобно-глазничного комплекса.

Синостозы костей свода черепа новорожденного в большинстве случаев подлежат эндоскопической краниотомии. Методика малотравматична и нацелена на максимальную реализацию потенциала «пластичного» черепа новорожденного в условиях быстрого увеличения объема мозга. На рис. 5 представлен вариант эндоскопической краниотомии при краниостенозе.

В более старшем возрасте применяются в основном методы открытой краниореконструкции, в том числе с использованием имплантов.

Таким образом, перинатальная нейрохирургия является перспективным направлением нейрохирургии и обладает большим потенциалом дальнейшего развития за счет внедрения инновационных технологий.

Литература

1. Власюк В.В. Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. М.: Логосфера, 2014.
2. Перинатальная нейрохирургия. Основы оптимальной медицинской помощи / под ред. А.С. Иова. СПб., 2015.
3. Chervenak F.A., Ment L.R., McClure M., Berkowitz R.L., Duncan C., Hobbins C., Scott D. Outcome of fetal ventriculomegaly. Lancet 1984, 2:179–181.
4. Clewley W.H., Manco-Johnson M.L., Meyer P.R., Newkirk J.B., Zide S.Z. A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. N. Engl. J. Med. 1982, 306:1320–1325.
5. International Fetal Surgery Registri, 1984.
6. Курцер М.А., Притыко А.Г., Петраки В.Л., Зверева А.В. Цефалоцентез при фетальной гидроцефалии. Quantum Satis, № 1. Том I. 2017. С. 20–25.

7. *Cavalheiro S., Fernandes A., Samuel M., Zymberg T., Dastoli P.* Fetal hydrocephalus-prenatal treatment. *Childs. Nerv. Syst.*, 2003.
8. *Aaronson O.S., Tulipan N.B., Cywes R., Sundell H.W., Davis G.H., Bruner J.P., Richards W.O.* Robot-assisted endoscopic intrauterine myelomeningocele repair: a feasibility study. *Pediatr Neurosurg.* 2002 Feb; 36 (2):85–9.
9. *Петраки В.Л., Симерницкий Б.П., Притыко А.Г., Шароев Т.А., Асадов Р.Н., Петров Ю.А., Азамов Д.Д., Ишутин А.А., Климчук О.В., Прокопьев Г.Г., Петрова Л.Л., Слабука Н.В.* Нейроэндоскопические технологии лечения детей с гидроцефалией. *Вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*, №2, 2015.

Авторы

<i>ПЕТРАКИ Виктор Леонович</i>	К.м.н, ведущий научный сотрудник; ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы». E-mail: viktorpetraki61@mail.ru
<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	Д.м.н, профессор, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, директор центра; ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы»
<i>СИМЕРНИЦКИЙ Борис Петрович</i>	Д.м.н., главный научный сотрудник; ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы». E-mail: borsimer@mail.ru
<i>АСАДОВ Руслан Низамиевич</i>	К.м.н., нейрохирург; ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы». E-mail: r.asadov@mail.ru
<i>ИШУТНА Юлия Леонидовна</i>	Неонатолог, зав. отделением ОПННД; ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы»
<i>ПРОКОПЬЕВ Геннадий Германович</i>	К.м.н., ведущий научный сотрудник; ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы»

Богородицкая А.В.^{1,2}, Радциг Е.Ю.², Сарафанова М.Е.¹, Притыко А.Г.¹

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СКРЫТОЙ РАСЩЕЛИНОЙ НЕБА

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы»

² Кафедра оториноларингологии педиатрического ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Bogoroditskaya A.V.^{1,2}, Radtsyg E.Yu.², Sarafanova M.E.¹, Prityko A.G.¹

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HIDDEN CLEFT PALATE

¹ St.Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow

² Otorhinolaryngology department of the Pediatric Institution of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

Резюме

С каждым годом увеличивается число детей, рожденных с пороками развития. Не является исключением и врожденная расщелина верхней губы и неба (ВРВГиН). Существует категория пациентов, которым выявляют расщелину неба в более позднем возрасте. Это дети со СРН. Сложность диагностики заключается в том, что при данном виде расщелины нет видимого анатомического дефекта, поэтому в роддоме пациенту со СРН не устанавливается данный диагноз.

Целью нашей работы явилась оценка ЛОР-органов у пациентов со СРН и выбор тактики лечения. Нами было обследовано 7 детей со СРН в возрасте от 4 до 7 лет (5 мальчиков и 2 девочки).

В ходе нашей работы мы выявили, что более чем у 50% пациентов со СРН имелась патология со стороны среднего уха (дисфункция слуховой трубы, экссудативный средний отит), а также нарушение речи. Гипертрофия глоточной миндалины II–III степени выявлялась в 71,5% случаев. Незаменимой в диагностике СРН является эндоскопия носоглотки и диафаноскопия, при которых отчетливо видно расхождение мышц мягкого неба по средней линии.

Всем пациентам с гипертрофией глоточной миндалины III степени и блоком глоточных устьев слуховой трубы мы выполняли парциальную аденотомию, что позволило избежать развития небно-глоточной недостаточности. Детям с патологией среднего уха при неэффективности консервативного лечения вы-

Abstract

A number of children with congenital birth defects is increasing every year. A congenital cleft upper lip and palate is not an exception. In some patients, the cleft palate can be found at later age. These are children with a hidden cleft palate (HCP). The diagnosis is complex as there is no visible anatomic defect in this type of a cleft palate. So, the disease cannot be diagnosed at the maternity home.

The purpose of our work was to evaluate ENT organs in patients with HCP and select a treatment option. We examined 7 children with HCP aged 4 to 7 years old (5 boys and 2 girls).

It was found out that over 50% of patients with HCP had middle year (auditory tube dysfunction and exudative otitis media) pathology and speech disturbance. II–III degree nasopharyngeal tonsil hypertrophy was found in 71.5% of cases. Nasopharyngeal endoscopy and diaphanoscopy are essential in HCP diagnosis when separation of the soft palate muscles along the median line is obvious.

Partial adenoidectomy was performed in all patients with II degree nasopharyngeal tonsil hypertrophy and auditory tube pharyngeal orifice block. This is how velopharyngeal insufficiency was prevented. Bilateral tympanostomy was done in children with the pathology of the middle ear and inadequate conservative treatment and long-term silicone shunts were installed.

полнялась двусторонняя тимпаностомия и устанавливались длительно стоящие силиконовые шунты. Главная задача оториноларинголога заключается в раннем выявлении врожденного порока. Все дети, имеющие патологию среднего уха в сочетании с ринофонией, должны обследоваться оториноларингологами на предмет выявления СРН.

Ключевые слова: врожденная расщелина верхней губы и неба, врожденная скрытая расщелина неба, дети, острый средний отит, шунтирование барабанной полости, небно-глоточная недостаточность

The ENT-specialist's main task consists in the early revision of a congenital defect. All children with the middle ear pathology accompanied by rhinophony must be examined by ENT-specialists to find a HCP.

Key words: congenital cleft upper lip and palate, congenital hidden cleft palate, children, acute middle otitis, tympanic cavity shunting, velopharyngeal insufficiency

С каждым годом увеличивается число детей, рожденных с пороками развития лица. Наиболее частой из данных пороков является врожденная расщелина верхней губы и неба (ВРВГиН) [3, 4]. Диагностика заболевания не вызывает сложностей. В большинстве случаев ребенку при рождении устанавливают диагноз и направляют в специализированное учреждение для проведения многоэтапного хирургического лечения.

Однако существует категория пациентов, которым выявляют расщелину неба в более старшем возрасте. Как правило, это случается в то время, когда появляются клинические признаки заболевания и родители ребенка обращаются за помощью в поликлинику. Это дети со скрытой расщелиной неба (СРН). Сложность диагностики заключается в том, что при данном виде расщелины нет видимого анатомического дефекта, поэтому в роддоме пациенту со СРН не устанавливается данный диагноз.

При СРН анатомический дефект выражен минимально по сравнению с другими видами расщелин. Данный вид расщелины характеризуется: расщеплением мышц мягкого неба при сохранении целостности слизистой оболочки; наличием костного дефекта треугольной формы по средней линии задней части горизонтальной небной пластинки; расщеплением uvulae разной степени выраженности [5, 6, 7, 8].

Как известно, часто у детей с ВРВГиН имеются проблемы со стороны среднего уха. Неправильное прикрепление мышц неба способствует развитию дисфункции слуховой трубы, что приводит к скоплению экссудата в барабанной полости. У таких детей в анамнезе отмечаются рецидивирующие средние отиты, снижение слуха по кондуктивному типу, что является причиной обращения родителей к оториноларингологу [1, 2]. Также у пациентов с ВРВГиН в ряде случаев наблюдается нарушение речи вслед-

ствие недостаточности небно-глоточного смыкания. Дети с ВРВГиН вынуждены в течение длительного времени заниматься с логопедом для улучшения качества произношения звуков и уменьшения клинических проявлений небно-глоточной недостаточности.

Учитывая, что при СРН дефект неба минимальный по сравнению с другими формами расщелин, возникает вопрос, характерна ли патология ЛОР-органов, встречающаяся у детей с типичными формами ВРВГиН, для детей со СРН?

Таким образом, целью нашей работы явилась оценка ЛОР-органов у пациентов со СРН и выбор тактики лечения.

Материалы и методы

За период с 2014-го по 2016 год нами было обследовано 7 детей со СРН в возрасте от 4 до 7 лет (5 мальчиков и 2 девочки).

Всем детям проведено обследование, включающее в себя: сбор анамнеза жизни и жалоб; передняя риноскопия; мезофарингоскопия; эндоотоскопия; эндоскопия носоглотки (по трансназальной методике) с оценкой состояния глоточных устьев слуховых труб, глоточной миндалины, мягкого неба; диафаноскопия (источник света помещается в носоглотку, одновременно выполняется мезофарингоскопия); компьютерная томография средней зоны лица; исследование состояния среднего уха (тимпанометрия); оценка слуховой функции (тональная пороговая аудиометрия); консультация логопеда.

Результаты

В ходе нашей работы при сборе анамнеза и жалоб мы выявили, что у 6 детей (86%) со СРН в анамнезе были рецидивирующие острые средние отиты, в связи с чем родители обратились к оториноларингологу. 4 (57%) ребенка из них имели открытую ри-

нофонию, по поводу которой наблюдались у логопеда. 1 (14%) пациент имел только нарушение речи и был направлен к оториноларингологу логопедом в связи с безуспешными логопедическими занятиями для исключения СРН.

При обследовании детей и проведении передней риноскопии нами было выявлено, что у всех пациентов имеется укорочение сошника в задних отделах, перегородка носа в 100% случаев располагалась по средней линии. При прямой мезофарингоскопии у всех обследуемых пациентов визуализировалось расщепление uvulae, дефектов неба выявлено не было. Гипертрофия небных миндалин III степени отмечалась у 1 (14%) ребенка, у 3 (43%) детей небные миндалины были гипертрофированы до I–II степени.

Всем детям выполнена диагностическая эндоскопия носоглотки. Гипертрофия глоточной миндалины III степени была выявлена у 2 (28,5%) пациентов. Во всех случаях лимфоидная ткань блокировала глоточные устья слуховых труб с двух сторон. У 3 (43%) пациентов аденоидные вегетации достигали II степени гипертрофии, у 2 (28,5%) – I степени. Во время проведения исследования отчетливо отмечалось вдавление по средней линии мягкого неба, при этом слизистая оболочка неба не была нарушена. Всем детям параллельно проводилась диафаноскопия. Источником света являлся сам эндоскоп, который находился в носоглотке. При одномоментном проведении мезофарингоскопии отчетливо было видно расхождение мышц мягкого неба по средней линии, что подтверждало наличие СРН. Проведенная компьютерная томография средней зоны лица также подтвердила наличие СРН у всех обследуемых детей.

Всем пациентам мы выполнили эндоотоскопию. У всех детей с рецидивирующими средними отитами в анамнезе (86%) барабанные перепонки были тусклыми, световой рефлекс не определялся, за барабанными перепонками у 5 детей (71,5%) визуализировался прозрачный или мутный экссудат. Проведенная акустическая импедансометрия позволила нам подтвердить наличие экссудата в полости среднего уха, во всех случаях (5 детей) регистрировался тип В тимпанометрической кривой. У 1 (14%) ребенка при проведении отоскопии барабанные перепонки были серого цвета, световой рефлекс определялся, по данным акустической тимпанометрии регистрировался тип тимпанограммы А с двух сторон. Тимпанограмма типа С регистрировалась также у 1 (14%) пациента, при отоскопии барабанные перепонки были бледными, втянутыми. По данным

тональной пороговой аудиометрии двустороннее снижение слуха I степени по кондуктивному типу было у 4 (57%) обследованных пациентов с экссудативным средним отитом. У 1 (14%) ребенка имелась II степень кондуктивной тугоухости с двух сторон.

Учитывая выявленную патологию со стороны ЛОР-органов, стало очевидными, что дети со СРН нуждаются в проведении хирургического и консервативного лечения.

2 (28,5%) пациентам с гипертрофией аденоидных вегетаций III степени и блоком глоточных устьев слуховых труб выполнено оперативное лечение (парциальная аденотомия). Данный объем хирургического лечения был выбран, учитывая риск развития или усугубления небно-глоточной недостаточности в послеоперационном периоде. В ходе операции мы не удаляли лимфоидную ткань в средней зоне носоглотки, затрагивались только те фрагменты аденоидных вегетаций, которые блокировали глоточные устья слуховых труб. Оставленный фрагмент глоточной миндалины способствовал плотному небно-глоточному смыканию. 1 (14%) ребенку с гипертрофией небных миндалин III степени выполнена двусторонняя тонзиллотомия. В послеоперационном периоде ухудшения качества речи не отмечалось ни в одном случае.

Всем детям с дисфункцией слуховой трубы и экссудативным средним отитом мы назначали курсы консервативного лечения (продувание слуховых труб по Политцеру, пневмомассаж барабанных перепонки, физиолечение, транстубарное и трансназальное введение лекарственных препаратов). Несмотря на проведенное лечение у 5 (71,5%) детей с экссудативным средним отитом по данным обследования сохранялся экссудат в полости среднего уха и отмечалось снижение слуха по кондуктивному типу разной степени выраженности. Данным пациентам было выполнено оперативное лечение (двусторонняя тимпаностомия). Учитывая патогенез заболевания, мы устанавливали длительно стоящие силиконовые шунты. Срок наблюдения за детьми после операции составил около 1,5 лет. За время наблюдения ни у одного ребенка не отмечалось эпизодов воспаления среднего уха.

Выводы

Учитывая результаты нашей работы, мы пришли к выводу, что для детей с СРН, так же как и для пациентов с другими видами ВРВГиН, характерна патология среднего уха, а также нарушение речи. Главная задача оториноларинголога заключается в раннем выявлении врожденного порока, ведь,

как правило, родители пациента не догадываются о наличии у ребенка врожденного порока, и первопричиной обращения к врачу являются проблемы со стороны ЛОР-органов. Все дети, имеющие патологию среднего уха в сочетании с ринофонией, должны обследоваться оториноларингологами

на предмет выявления СРН. Таким детям выполняется диагностическая эндоскопия носоглотки, диафаноскопия, а также компьютерная томография средней зоны лица. Раннее выявление СРН позволяет выбрать правильную тактику лечения таких пациентов, что необходимо для успешной реабилитации.

Литература

1. Сарафанова М.Е., Притыко А.Г. Состояние среднего уха у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба в различные периоды детства // Quantum Satis. 2017;1:48–50.
2. Соколова А.В. Лечебная тактика при экссудативном среднем отите у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба // Вестник оториноларингологии. 2003;6:55–57.
3. Супиев Т.К., Мамедов Ад.А., Негаметзянов Н.Г. Врожденная расщелина верхней губы и неба (Этиология, патогенез, вопросы медико-социальной реабилитации): монография. Алматы, 2013. С. 74.
4. Трубин В.В., Андреева О.В., Варгина Н.И. Поэтапная реабилитация детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба: методические указания / М-во образования и науки Российской Федерации, Федеральное гос. бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский гос. ун-т им. И.Н. Ульянова». Чебоксары: Изд-во Чувашского ун-та, 2013.
5. Ren S., Ma L., Zhou X., Sun Z. Bony defect of palate and vomer in submucous cleft palate patients // Int.J. Oral Maxillofac Surg. 2015 Jan; 44 (1):63–6.
6. Argenta A., Petropoulou K., Cray J., Ford M., Jiang S., Losee J., Grunwaldt L. Magnetic resonance imaging as a predictor of submucous cleft palate severity and guide for surgical intervention // J Craniofac Surg. 2013 May; 24 (3):964–9.
7. Ha K.M., Cleland H., Greensmith A., Chong D., Macgill K., Verhoeven A., Hutson J.M. Submucous cleft palate: an often – missed diagnosis // J Craniofac Surg. 2013 May; 24 (3): 878–85.
8. Caterson E.J., Tsai D.M., Cauley R., Dowdall J.R., Tracy L.E. Transillumination of the occult submucous cleft palate // J Craniofac Surg. 2014 Nov; 25.

Авторы

<i>БОГОРОДИЦКАЯ Алла Владимировна</i>	Врач-оториноларинголог ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы». 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. Заочный аспирант кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: allashuruhina@rambler.ru
<i>САРАФАНОВА Марина Евгеньевна</i>	Зав. отделением челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы». 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. E-mail: marina_sara@mail.ru
<i>РАДЦИГ Елена Юрьевна</i>	Профессор кафедры оториноларингологии п/ф ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», д.м.н. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: Radtsig_e@rsmu.ru
<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	Профессор, д.м.н. Директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы». 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. Зав. кафедрой стоматологии п/ф ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», д.м.н., профессор, академик РАЕН. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Кожанова Т.В.^{1,2}, Жилина С.С.^{1,2}, Мещерякова Т.И.¹, Ананьева Т.В.¹, Лукьянова Е.Г.¹, Сушко Л.М.¹, Прокопьева Н.П.¹, Карпин С.Л.¹, Осипова К.В.¹, Айвазян С.О.¹, Брюханова Н.О.⁴, Канивец И.В.³, Коновалов Ф.А.³, Толмачева Е.Р.³, Притыко А.Г.^{1,2}

РЕДКИЕ МУТАЦИИ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ: ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

¹ ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», г. Москва, Россия

² ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

³ ООО «Геномед», г. Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, Россия

Kozhanova T. V.^{1,2}, Zhilina S. S.^{1,2}, Mescheryakova T. I.¹, Ananyeva T. V.¹, Lukyanova E. G.¹, Sushko L. M.¹, Prokopieva N. P.¹, Karpin S. L.¹, Osipova K. V.¹, Ayvasyan S. O.¹, Bryukhanova N. O.⁴, Kanivets I. V.³, Konovalov F. A.³, Tolmachyova E. R.³, Prityko A. G.^{1,2}

RARE MUTATIONS IN EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN: GENOTYPE AND PHENOTYPE CORRELATIONS

¹ St.Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

³ Genomed LLC, Moscow, Russia;

⁴ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital of the Moscow Health Department, Moscow, Russia;

Резюме

В психоневрологическом отделении ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» совместно с врачами-генетиками обследованы 12 пациентов с эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития. Наблюдение включало фенотипический анализ: характер приступов, когнитивных и поведенческих нарушений, видео-электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография головного мозга, лицевые дизморфии, особенности перинатального периода и таргетное экзомное секвенирование панели генов, ассоциированных с эпилептической энцефалопатией (NGS). Длительное медицинское сопровождение и анализ фенотипа пациентов с эпилептической энцефалопатией не позволили диагностировать известные моногенные формы эпилепсии. В результате исследования выявлены патогенные варианты в следующих генах – *PCDH19* (n=1), *ALDH7A1* (n=1), *SCN2A* (n=2), *GRIN2B* (n=2), *DOCK7* (n=2), *HCN1* (n=1), *CNTNAP2* (n=2), *DLGAP2* (n=1). Появление в литературе данных о новых мутациях и формах эпилептических эн-

Abstract

12 patients with epilepsy and delay in psychomotor and speech development were examined by genetic scientists at the psychoneurological department of the Clinical Research Center Providing Specialized Aid to Children of Moscow Health Department. The observation included a phenotypic test such as the type of attacks, cognitive and behavior disturbances, video-assisted electroencephalography, magnetic resonance imaging of the brain, facial dysmorphia, peculiarities of the perinatal period and targeted exomic sequencing of the panel of genes associated with epileptic encephalopathy (NGS).

Known monogenic forms of epilepsy couldn't be diagnosed using the long-term medical management and analysis of the phenotype of patients with epileptic encephalopathy. The study results in pathogenic variants of the following genes: *PCDH19* (n=1), *ALDH7A1* (n=1), *SCN2A* (n=2), *GRIN2B* (n=2), *DOCK7* (n=2), *HCN1* (n=1), *CNTNAP2* (n=2), *DLGAP2* (n=1). Data concerning new mutations and forms of epileptic encephalopathies in a similar clin-

цефалопатий при сходной клинической картине заболевания и обуславливает необходимость в проведении NGS и анализа генотип-фенотипических корреляций в каждом отдельном случае.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, генетическая гетерогенность, таргетное экзомное секвенирование, генотип-фенотипические корреляции

ical picture necessitates NGS and analysis of genotype and phenotype correlations in every separate case.

Key words: epileptic encephalopathy, genetic heterogeneity, targeted exomic sequencing, genotype and phenotype correlations

Введение

Эпилепсия – распространенное неврологическое расстройство, поражающее около 65 миллионов человек в мире [1]. Причина судорог более чем у 50% людей неизвестна, и эпилепсия квалифицировалась как «идиопатическая» согласно классификации 1989 года [3]. В результате интенсивного развития методов молекулярно-генетического исследования стали экспоненциально увеличиваться знания о причинах идиопатических эпилепсий. Данный факт послужил тому, что Международная лига против эпилепсии (ILAE) заменила термин «идиопатическая эпилепсия» на «генетическую эпилепсию» [4]. Кроме того, появляется все больше доказательств генетической природы эпилепсии вследствие структурных аномалий, таких как фокальная дисплазия коры, гиппокампулярный склероз [1, 5].

Эпилептическая энцефалопатия (ЭЭ) – генетически гетерогенная группа тяжелых расстройств, которые характеризуются наличием судорожного синдрома и сопровождаются выраженными когнитивными и поведенческими нарушениями. К настоящему времени в базе данных OMIM зарегистрировано 56 фенотипических вариантов ранних ЭЭ у детей [6].

В клинической практике с целью поиска молекулярного дефекта все чаще используются полноэкзомное и таргетное экзомное секвенирование панелей генов [7].

Цель данного исследования: выявить генетические причины ранней ЭЭ у детей и попытаться провести генотип-фенотипическую корреляцию.

Пациенты и методы исследования

Обследованы 12 пациентов с идиопатической эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития, наблюдающихся в психоневрологическом отделении ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». Проведен фенотипический анализ: характер приступов, когнитивных и поведенческих наруше-

ний, видео-электроэнцефалография (видео-ЭЭГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и молекулярно-генетические исследования (ООО «Геномед» и лаборатория молекулярной генетики и полногеномного секвенирования ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» – руководитель к.х.н. М.С. Беленикин). На проведение исследования получено разрешение Этического комитета ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» после подписания родителями добровольного информированного согласия.

Результаты и обсуждение

Длительное медицинское сопровождение и анализ фенотипа пациентов с резистентной к антиэпилептическим препаратам (АЭП) ЭЭ не позволило диагностировать известные моногенные формы эпилепсии. Исходя из этого, были определены показания к проведению таргетного экзомного секвенирования панели генов, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии. В результате проведенного исследования выявлены патогенные варианты в следующих генах – *PCDH19* (n=1), *ALDH7A1* (n=1), *SCN2A* (n=2), *GRIN2B* (n=2), *DOCK7* (n=2), *HCN1* (n=1), *CNTNAP2* (n=2), *DLGAP2* (n=1).

Клинико-генетическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Так, пациенты с функционально одинаковыми мутациями в гене *GRIN2B* имели различные клинические проявления.

Клинические примеры с выявлением у пациентов мутаций в гене GRIN2B

Пациент М. (№ 5), мальчик, 3 года 4 мес. Клинический диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия, недифференцированный вариант. Перинатальный анамнез без особенностей.

Дебют заболевания в возрасте 1 г., когда отмечались аффективно-респираторные приступы, замирания с версией глаз вправо (до нескольких раз

в день). В 2 г. на фоне полного благополучия утром во время сна обмяк, отмечалось шумное дыхание, гиперсаливация, с утратой сознания. Приступ купировался самостоятельно. Через 2 дня пароксизмы с замиранием и закатыванием глаз, а вечером на фоне высокой температуры (до 38,9 °С) развился генерализованный судорожный приступ. Подобные приступы повторялись и без повышения температуры тела. Клиническая и ЭЭГ-ремиссия на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты через 1 год. Эффективность противосудорожной терапии: сокращение приступов на 100%.

Фенотипические особенности: Лицевых дизморфий нет. Интеллект не нарушен. Ребенок контактен, адекватен. Характер приступов – фебрильные: во сне замирание с закатыванием глаз, затем симметричные клонические судороги, афебрильные: во сне замирание, закатывание глаз, затем рвота и мочеиспускание.

По данным видео-ЭЭГ ирритативные диффузные изменения ритмики коры и подкорковых структур. Эпиактивности нет. МРТ головного мозга без патологии.

Выявлен ранее описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *GRIN2B* (chr12:13716759C>T, rs187979330) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1138 позиции белка (p.Arg1138Gln).

Пациент 3. (№ 6), мальчик, 11 мес. 8 дней. Клинический диагноз: Ранняя миоклоническая энцефалопатия. Синдром двигательных нарушений (формирование спастического тетрапареза). Задержка психомоторного и предречевого развития.

Беременность протекала на фоне ОРВИ, гестоза и измененного биохимического пренатального скрининга, что явилось показанием для инвазивной пренатальной диагностики. Кариотип плода 46, XY. Роды II самостоятельные в головном предлежании на 41–42-й нед. беременности, на фоне стимуляции окситоцином. Масса при рождении 3650 г, длина 53 см, Апгар 8/9. Ранее развитие с задержкой психомоторного и предречевого развития.

Дебют заболевания в возрасте 1 месяц, когда появились миоклонические приступы и приступы по типу серийных и одиночных вздрагиваний (инфантильные спазмы). На фоне гормональной терапии положительная динамика в виде отсутствия модифицированной гипсаритмии в бодрствовании, практически полного отсутствия эпизодов «вспышка-подавление» во сне, улучшения фоновых харак-

теристик, отсутствия инфантильных спазмов, однако миоклонические приступы сохранялись.

Характер приступов: инфантильные спазмы (асимметричные одиночные и серийные эпилептические спазмы), асимметричные тонические приступы, одиночные и серийные миоклонические приступы

Фенотипические особенности: монголоидный разрез глаз, глазные щели узкие, дакриоцистит, спастический тетрапарез. Реакция сосредоточения и комплекс оживления на внешние раздражители. Гуления нет. Улыбается.

Ранее проведенное генетическое исследование: селективный скрининг на наследственные болезни обмена с началом в неонатальном периоде (ТМС) и анализ мочи на органические кислоты без изменений. По данным видео-ЭЭГ – мультирегиональная эпилептиформная активность в левой височной области, левой затылочной области, в правой центрально-височной области, зарегистрированы множественные миоклонии различной степени выраженности, в ряде случаев напоминающие эпилептические короткие спазмы, а в ряде – неэпилептический миоклонус, асимметричные одиночные и серийные эпилептические спазмы, асимметричные тонические приступы. МРТ без патологии.

Учитывая фармакорезистентное течение эпилепсии, ребенок переведен на кетогенную диету (3:1). Количество приступов сократилось. Отмечаются улучшения на ЭЭГ. Мальчик начал кратковременно фиксировать взгляд и непродолжительно следить за предметом. Прислушивается к обращенной речи, редко улыбается.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *GRIN2B* (chr12:13716451G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1241 позиции белка (p.Arg1241Trp).

Ген *GRIN2B* кодирует белок семейства N-метил-D-аспартата (NMDA) – рецепторов. NMDA-рецепторы обеспечивают медленную кальций-опосредованную синаптическую передачу в центральной нервной системе (ЦНС). Ген *GRIN2B* играет важную роль в развитии головного мозга, образовании нейронной сети, синаптической пластичности, клеточной миграции и дифференцировке. Мутации в данном гене ассоциированы с неврологическими расстройствами, включая аутизм, синдром гиперактивности и дефицита внимания, эпилепсию [10].

De novo мутации в гене *GRIN2B* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с аутосомно-доминантным заболеванием – ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 27 (ОМIM: #616139) [10].

Данные наблюдения иллюстрируют эффективность медикаментозной коррекции в первом случае и отсутствие эффекта от АЭП во втором наблюдении, что потребовало перевода ребенка на кетогенную диету с доведением до ремиссии по приступам. Отсюда вывод, что при функционально одинаковых мутациях, все-таки не исключается возможность получения терапевтического эффекта от АЭП, что позволяет частично развеять миф о некурабельности моногенных форм эпилепсии.

Клинические примеры с выявлением у пациентов функционально разных мутаций в гене *SCN2A*

Пациент П. (№9), мальчик, 16 лет. Клинический диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс клиническая ремиссия с 2008 г.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1-м триместре, анемией. Роды срочные. В родах – обвитие пуповиной. Масса при рождении 3110 г, рост 52 см. Раннее развитие по возрасту. В периоде новорожденности ребенок был очень беспокоен, часто срыгивал.

Дебют заболевания с 7 лет – многократные (15 раз) тонические судорожные приступы с утратой сознания и последующим мышечным дрожанием, на фоне повышения температуры тела. Длительность приступов до 3 мин. Положительный эффект на фоне приема АЭП. Лицевых дизморфий нет. Интеллект не нарушен. Ребенок контактен, адекватен.

По данным видео-ЭЭГ отмечаются умеренные общемозговые диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга; эпилептиформной активности не выявлено в бодрствовании и во сне. МРТ головного мозга – признаки гипоплазии мозжечка. Врожденная киста задней черепной ямки.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *SCN2A* (chr²:166229774G>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1287 позиции белка (p.Val1287Leu).

Пациент А. (№10), мальчик, 1 год 5 мес. Клинический диагноз: Эпилепсия симптоматическая

мультифокальная, пирамидная недостаточность слева, задержка моторного и психоречевого развития.

Ребенок от беременности, наступившей после периода бесплодия и протекавшей на фоне токсикоза. Роды срочные, оперативные, Апгар 8/9.

Дебют заболевания на 2-е сутки жизни – нарастание дыхательной недостаточности на фоне аспирационного синдрома, синдрома угнетения ЦНС, неонатальных судорог. С 15 дней жизни регистрировались частые фокальные приступы в виде версии головы вправо, миоклонии век, а также гемиконвульсивные приступы справа и асимметричные аксиальные миоклонические спазмы. Приступы купированы фенobarбиталом и препаратами вальпроевой кислоты. Ремиссия до 10 мес. В возрасте 10 мес. приступы возобновились – серийные флексорные спазмы, атонические приступы (до 4 серий по 5–7 приступов), длительные гипомоторные приступы (0–3/сут.). В терапию введен вигабатрин – частота приступов уменьшилась на 75%. Ребенок развивается с задержкой психоречевого и моторного развития.

Характер приступов: атонические, миоклонические приступы, эпилептические тонические спазмы с минимальными моторными проявлениями. Осмысленному контакту трудно доступен. Взгляд фиксирует непродолжительно, следит кратковременно. Речь – гуление, лепет, внимание рассеяно, гипердинамичен, игровых навыков нет. Легкая дистоническая установка головы вправо, полуптоз OD=OS, псевдобульбарный синдром, умеренная диффузная гипотония, патологические синкинезии. Делает несколько самостоятельных шагов.

По данным видео-ЭЭГ – региональная эпилептиформная активность в левой теменно-затылочной области с формированием мультирегиональной эпилептиформной активности с преимущественной локализацией в левом полушарии головного мозга, зарегистрированы серийные инфантильные спазмы, без четкого инициального начала в ЭЭГ. МРТ головного мозга – расширение субарахноидальных пространств в лобно-теменно-височных областях.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *SCN2A* (chr²:166237672insA) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания, начиная с 1506 кодона (p.Ser1506fs).

Потенциалзависимые натриевые каналы представляют собой трансмембранные гликопротеино-

вые комплексы (тетрамер), состоящие из четырех субъединиц, формирующих пору канала. Основная роль натриевых каналов состоит в генерации и передаче потенциалов действия в нейронах и мышцах, необходимых для возникновения нейронального возбуждения. Ген *SCN2A* кодирует альфа²-субъединицу натриевого канала. Варианты в гене описаны у пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией тип 11 (OMIM #613721) и доброкачественными семейными судорогами младенчества (OMIM #607745).

В наших наблюдениях два пациента с функционально различными мутациями в гене *SCN2A* и с совершенно разной клинической картиной: один с доброкачественным течением эпилепсии, другой с тяжелой, резистентной к АЭП ЭЭ. Этим можно объяснить необходимость таргетного секвенирования панели генов.

Другими интересными клиническими наблюдениями в нашей практике были пациенты с мутациями в генах *HCN1*, *PCDH19*, *DLGAP2* и *ALDH7A1*

Клинический пример с выявлением у пациентов мутации в гене *HCN1*

Пациент К. (№3), девочка, 9 лет. Клинический диагноз: Эпилепсия криптогенная мультифокальная.

Ребенок от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания с 14-й недели гестации, 2 родов (1 здоровый ребенок 2-я беременность замершая на 9-й неделе гестации). Роды в срок с массой 3100 г. Раннее развитие с задержкой психомоторного и речевого развития.

В возрасте 3 мес. жизни отмечались состояния в виде запрокидывания головы назад. С 8 мес. появились кивки головой 2–3 раза в день с последующим присоединением атонических приступов с падениями, травматизацией, чаще сериями по 2 атонических приступа в сутки до 10–15 раз. На фоне приема АЭП (ламотриждин) отмечается снижение интенсивности приступов.

Наследственность по данному заболеванию отягощена (у прабабушки пробанда по линии матери – эпилепсия стала причиной смерти).

Фенотипические особенности: выступающая вперед челюсть, открытый рот, постоянное слюнотечение, микрокrania, гипомимия, аномальный рост зубов. Расходящееся косоглазие. Движения в конечностях ограничены. Мышечный тонус ди-

стоничен. Моторное развитие: ходит самостоятельно с 3 лет 6 мес., атактико-гипотоническая походка. Осмысленному контакту трудно доступен, обращенную речь понимает на обиходно-бытовом уровне, выполняет простые инструкции.

По данным видео-ЭЭГ – региональная эпиплептической активности в правой центрально-височно-теменной области с распространением на соседние регионы; в левых затылочно-теменно-задневисочных отделах и правой заднелобной области. МРТ головного мозга – врожденная аномалия развития головного мозга: гипоплазия лобно-теменных отделов, полимикрогирия.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *HCN1* (chr5:45396616G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 403 позиции белка (p.Ser403Leu).

Ген *HCN1* экспрессируется в коре головного мозга, гиппокампе, коре мозжечка и стволе мозга [3]. *HCN1* регулирует возбудимость нейронов, является водителем ритмической или осцилляторной активности [8]. Показано, что *HCN1* играет определенную роль в развитии эпилепсии и невропатической боли [11].

De novo мутации в гене *HCN1* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией, тип 24 (OMIM: #615871) [11].

Клинический пример с выявлением у пациентов мутации в гене *PCDH19*

Пациент Б. (№4), девочка, 1 год 4 мес. Клинический диагноз: Криптогенная генерализованная эпилепсия: синдром Веста. Задержка психомоторного развития.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания (кровотечение) с 7-й недели и гипоксией плода. Срочные роды с массой 3700 г, рост – 53 см, оценка по Апгар 8/9. Ранее развитие до 6 месяцев соответствовало возрасту.

Дебют приступов в 6 месяцев с аксиальных тонических спазмов с частотой до 70 раз в сутки. С момента начала заболевания отмечается регресс психомоторного развития. Терапевтический эффект от АЭП не более 25%. Характер приступов – аксиальные тонические спазмы. Лицевых дизморфий нет. Диффузная мышечная гипотония с гиперрефлексией. Двигательные навыки задержаны, самостоятельно не ходит.

По данным видео-ЭЭГ полипик-волны в теменно-височных отделах, в структуре замедления. Мультирегиональная эпилептиформная активность. МРТ – наружная региональная гидроцефалия.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *PCDH19* (chrX:99662047C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 517 позиции белка (p.Ala517Thr).

Ген *PCDH19* экспрессируется в развивающемся головном мозге, включая гиппокамп и кору, участвует в установлении связей между нейронами и процессах сигнальной трансдукции на уровне синаптической мембраны. Мутации в гене *PCDH19* описаны у пациентов женского пола с X-сцепленной доминантной ранней эпилептической энцефалопатией, тип 9 (OMIM: #300088) [12].

Клинический пример с выявлением у пациентов мутации в гене *DLGAP2*

Пациент X. (№ 11), 3 года. Клинический диагноз: Симптоматическая фокальная эпилепсия.

Ребенок от 1-й беременности и физиологических родов. Дебют заболевания в возрасте 5 месяцев, когда на фоне ОРВИ с гипертермией до 39–40 °С появились серийные приступы длительностью до 10 минут. Присоединение приступов при пробуждении: запрокидывание головы назад, глаза вверх, тоническое напряжение в конечностях длительностью до минуты, гипомоторные приступы с клоническим компонентом. Количество приступов 12 раз за сутки. На фоне приема АЭП достигнута медикаментозная ремиссия.

В клинической картине атактико-гиперкинетический синдром, грубая задержка развития, грубые коммуникативные нарушения и стереотипии, отсутствие целенаправленных движений.

По данным видео-ЭЭГ типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано. МРТ головного мозга: корковая атрофия, гипоплазия червя мозжечка.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *DLGAP2* (chr8:1497737C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 293 позиции белка (p.Thr293Met). *DLGAP2* кодирует PSD-95/SAP90-связывающий белок 2, который локализуется в постсинаптической мембране и участвует в молекулярной организации синапсов и в сигнале

нейронных клеток. В литературе описания клинических случаев с мутациями в данном гене на данный момент нет, но была показана значимая его роль в патогенезе аутизма [13]. Таким образом, учитывая отсутствие эпилептической активности на ЭЭГ, пароксизмальные проявления у данного ребенка могут быть перекалифицированы в стереотипии.

Клинический пример с выявлением у пациентов мутации в гене *ALDH7A1*

Пациент В. (№ 12), девочка, 4 мес. Клинический диагноз: Тяжелая младенческая генерализованная идиопатическая эпилепсия со статусным течением приступов. Суперрефрактерный эпилептический статус повторный (40 дней). Состояние кетоза на фоне кетогенной диеты. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Синдром мышечной дистонии. Задержка психомоторного и предречевого развития.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания (кровотечение на сроке 7 недель). Роды первые на 40–41-й нед. гестации, плановое кесарево сечение. Масса при рождении 4630 г, рост 56 см, Апгар 8/9.

Дебют заболевания в возрасте 10 часов жизни, когда отмечено ухудшение состояния в связи с нарастанием неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения с элементами возбуждения. В возрасте 20 часов жизни – тонико-клонические судороги, сохранялись до 3 дней. В возрасте 1 мес. у ребенка повторились эпизоды судорог (кратковременные клонические подергивания рук), появились приступы по типу инфантильных спазмов. Ребенок в связи с ухудшением состояния и увеличением частоты и интенсивности судорог находился в отделении реанимации (рефрактерный эпилептический статус). Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Мама самостоятельно отменила назначенный рег ос витамин В6. Через 1,5 месяца приступы возобновились, ребенок вновь в состоянии эпилептического статуса поступает в отделение реанимации. Приступы купированы внутривенным введением витамина В6. В связи с отсутствием положительного эффекта от приема АЭП пациент переведен на кетогенную диету, на фоне которой отмечено снижение частоты и интенсивности судорог.

В неврологическом статусе: мышечный тонус дистоничен, выше в верхних конечностях, D=S. При тракции за руки не группируется. Голову не держит.

По данным видео-ЭЭГ регистрируются короткие частые диффузные разряды эпилептиформных комплексов острая-медленная волна, пик-, полипик-медленная волна, с альтернативным полушарным амплитудным преобладанием, чаще слева, амплитудой до 150 мкВ, длительностью 1–2 секунды, которые перемежаются периодами диффузной низкоамплитудной кривой до 10 мкВ, длительностью 3–5 секунд, что, вероятнее всего, соответствует ЭЭГ-паттерну «вспышка-подавление». МРТ головного мозга: последствия гипоксически-ишемического поражения больших полушарий головного мозга, щелевидный дефект мозгового вещества в подкорковых структурах справа, положительная динамика. Гипогенезия червя мозжечка. Mega cisterna magna. Минимальная вентрикуломегалия левого бокового желудочка, без динамики.

Выявлены ранее не описанные у больных варианты нуклеотидной последовательности в гене *ALDH7A1* в гетерозиготном состоянии, приводящие к появлению стоп-кодона в 82 позиции белка (p.Arg82Ter) и к замене аминокислот в 399 позиции белка (p.Glu399Gln).

Ген *ALDH7A1* является членом семейства генов альдегиддегидрогеназы (ALDH), кодирует фермент дегидрогеназу α -аминоадипинового полуальдегида (α -AASA), также известный как антиквитин. Внутри клетки антиквитин обнаруживается во внутренней жидкости клетки (цитозоль) и в ядре. Данный фермент участвует в расщеплении лизина в головном мозге и облегчает превращение α -аминоадипинового полуальдегида в α -аминоадипат. Распад лизина в мозге необходим для синтеза энергии и других необходимых молекул.

Мутации в гене *ALDH7A1* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией (OMIM: #266100) [14].

Руководствуясь полученными результатами ДНК-обследования, ребенку назначены терапевтические дозы витамина B6 пожизненно.

У пациентов с функционально разными мутациями в гене *DOCK7* были описаны разные фенотипические проявления – эпилепсия идиопатическая генерализованная с миоклонически-астатическими приступами (мутация сайта сплайсинга), фокальная симптоматическая эпилепсия на фоне порока развития левой лобно-теменной области головного мозга (миссенс-мутация).

Клинические примеры с выявлением у пациентов мутаций в гене DOCK7

Пациент П. (№ 1), мальчик, 1 год 8 мес. Клинический диагноз: Эпилепсия идиопатическая генерализованная с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе?). Задержка психомоторного и речевого развития.

Ребенок от IV беременности (I – здоровый ребенок, II и III – м/аборт), протекавшей без особенностей. Роды вторые в срок в тазовом предлежании, самостоятельные. Масса при рождении 3600 г, длина 56 см. По шкале Апгар 7/8 баллов. Ранее развитие с задержкой психомоторного развития. Дебют эпилепсии в 7 мес. Терапия АЭП без эффекта.

Характер приступов: миоклонические приступы, миоклонически-атонические приступы до 8–20 раз/сутки. Диффузная мышечная гипотония, самостоятельно садится и сидит, ходит самостоятельно, неустойчиво (атактико-паретическая походка). Речи нет. Дифференцировка на «свой-чужие» отсутствует. Игрушками не интересуется. Контакт «глаза в глаза» кратковременный, быстро истощается. Гиперактивен.

На видео-ЭЭГ регистрируется эпилептиформная активность, представленная комплексами острая-медленная волна, пик-медленная волна амплитудой 200–250 (до 350 при диффузных) мкВ: в правой теменно-задневисочной области, с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации и диффузному распространению, в структуре переходящего регионального замедления; в левой теменно-задневисочной области, с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации и диффузному распространению, в левой полюсно-лобной области, в виде диффузных разрядов с различными региональными акцентами, в виде генерализованных разрядов. В бодрствовании и во сне зарегистрировано множество миоклонических приступов разной степени выраженности. МРТ головного мозга без патологии.

При проведении молекулярно-генетического исследования выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в 15 интроне гена *DOCK7* (chr1:63044645C>A, rs79716948) в гетерозиготном состоянии.

Пациент М. (№ 2), мальчик. 1 год 4 мес. Клинический диагноз: Порок развития головного мозга (фокальная кортикальная дисплазия левой лобно-теменной области). Эпилепсия симптоматическая

фокальная. Правосторонний гемипарез. Задержка темпов психоречевого развития.

Ребенок от II беременности (I – здоровый ребенок), протекавшей с угрозой прерывания. Роды вторые на 38-й неделе гестации, экстренное кесарево сечение. Масса при рождении 3350 г, длина 54 см. По шкале Апгар 8/9 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности на фоне аспирационной пневмонии (ИВЛ 1 сутки). Ранее развитие с задержкой психомоторного развития.

Первый приступ развился в возрасте 3 мес.: девиация взора и головы вправо, тонико-клонические подергивания конечностей. Ребенок госпитализирован, назначен препарат вальпроевой кислоты 90 мг/сут, через 3 нед. приступ повторился. В динамике появились гипомоторные состояния и клонии в правой руке и ноге. К терапии добавили окскарбазепин. В течение 4 мес. приступов не было, затем они возобновились в виде миоклоний правой половины лица, затем клонии в правой руке и ноге и иногда развивается вторично-генерализованный приступ. На фоне приема АЭП (вальпроевая кислота до 500 мг/сут + окскарбазепин 480 мг/сут) отмечалась ремиссия более 2 мес. с последующим возобновлением приступов с волнообразным течением от 0 до 5 раз/сут (частота возникновения приступов 1 р/3–10 дней). На фоне комбинации вальпроевой кислоты 500 мг/сут + окскарбазепина 480 мг/сут + левотирацетам 700 мг/сут приступы сохранялись.

Характер приступов: фокальные правосторонние гемиконвульсивные с вторичной генерализацией, фокальные гипомоторные приступы. Снижен объем активных движений в правых конечностях. Мышечная сила снижена больше в правых конечностях до 4 баллов. Голову держит, переворачивается, стоит на четвереньках, сидит, стоит и делает несколько шагов у опоры. Дифференцировка на «свой-чужие» сохранена. Лепет, пытается повторять слова. Улыбается на обращенную речь, реагирует на интонацию голоса. Интересуется игрушками.

По данным видео-ЭЭГ регистрируется эпилептиформная активность в лобно-центрально-височной области. Во сне зарегистрирован единичный комплекс пик-медленная волна в левой лобно-височной области. МРТ головного мозга – гипоплазия мозолистого тела, фокальная кортикальная дисплазия левой лобной области.

При проведении молекулярно-генетического исследования выявлен ранее не описанный вариант

нуклеотидной последовательности в 48 экзоне гена *DOCK7* (chr1:62923335G>A, rs753509954) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 2074 позиции белка (p.Pro2074Leu).

По литературе описаны только 3 пациента с ранней эпилептической энцефалопатией, тип 23 (OMIM: #615859) с компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *DOCK7* на хромосоме 1p31.

В 2014 г. Perrault et al. описал 3 девочек (возраст от 5 до 10 лет) с ранней ЭЭ, рожденных от 2 неродственных браков. В первые месяцы жизни у всех девочек наблюдались фармакорезистентные судороги, отставание в психомоторном, речевом развитии и кортикальное нарушение зрения или слепота [8]. ЭЭГ во всех случаях показала мультифокальную эпилептическую активность. Фенотипические особенности включали: низкая линия роста волос, телекант и широкая переносица, утолщенные брови, синофриз, длинные ресницы, энофтальмия, короткий фильтр, полные губы и измененная форма ушей. МРТ головного мозга показало аномально выраженную понтобульбарную борозду с мягкой гипоплазией моста, истончение мозолистого тела и атрофию белого и серого вещества в затылочной области. Perrault et al. (2014) идентифицировал 4 различные гетерозиготные нонсенс-мутации (приводящие к потере функции белка) в гене *DOCK7* [8]. Поскольку ген *DOCK7* играет важную роль в нейрогенезе, регуляции полярности нейронов и развитии ГАМКергических нейронов, нарушение функции *DOCK7* может привести к патологии нервной системы, что наблюдается у данных пациентов, а также может объяснить клиническую картину и у наших пациентов.

Принимая во внимание, что данный тип ЭЭ наследуется аутосомно-рецессивно и в наших случаях были обнаружены только по 1 мутации в гетерозиготном состоянии в гене у каждого пациента, можно предполагать наличие второй мутации в интроне либо микроделеции в локусе на хромосоме, захватывающем ген *DOCK7*.

Оба описанных пациента требуют дальнейшего обследования: проведения хромосомного микроматричного анализа с целью поиска микроперестроек хромосомы и полногеномного секвенирования.

Клиническая картина у пациентов с функционально разными мутациями в гене *CNTNAP2* также отличалась. У пациента с нонсенс-мутацией фенотипические проявления были более выраженными (мультифокальная эпилепсия, тетрапарез, отставание

в моторном и психоречевом развитии), чем у пациента с миссенс-мутацией (фокальная эпилепсия с последующей медикаментозной ремиссией).

Клинические примеры с выявлением у пациентов мутаций в гене *CNTNAP2*

Пациент С. (№ 7), мальчик, 2 года. Клинический диагноз: Эпилепсия симптоматическая мультифокальная. Смешанный тетрапарез. Задержка психоречевого развития.

Ребенок от IV беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, протеинурии, гестоза. Роды вторые на 41–42-й нед. гестации, слабость родовой деятельности, крупный плод. Масса при рождении 3978 г, длина 53 см, Апгар 8/9.

Дебют заболевания в 6 мес., когда на фоне высокой температуры возникли тонические судороги. Периодически отмечались «застывания» ребенка и вздрагивания. В 8 мес. ребенок перенес ротовирусную инфекцию, после чего появились ежедневные множественные тонические судорожные приступы. В терапию введен препарат вальпроевой кислоты – б/эфекта, на фоне приема топиромата – приступы купированы. До 8 мес. жизни ребенок развивался с темповой задержкой психомоторного развития, после появления судорог отмечается регресс всех навыков (мальчик перестал переворачиваться, следить за предметом, при вертикализации давать опору на ножки).

Характер приступов: тонические судорожные приступы, гипомоторные судорожные приступы, фокальные серийные и одиночные тонические флексорные симметричные и асимметричные эпилептические спазмы.

Фенотипические особенности: микроцефалия, диффузная мышечная гипотония с патологическими дискинезиями, миоклонии мышц, отсутствие реакции на окружающих, астазия, афазия. Неэпилептический миоклонус – крайне редко. Моторное развитие: при тракции за руки не группируется, лежа на животе опоры на предплечья нет, голову не держит, не переворачивается, не сидит, не ползает, при вертикализации опоры на стопы нет. Психическая сфера: гуления и лепета нет, не улыбается, в эмоциональный контакт не вступает. Кариотип 46, XY. ТМС без патологии.

По данным видео-ЭЭГ мультифокальная эпилептиформная активность. МРТ головного мозга – субатрофия больших полушарий головного мозга.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *CNTNAP2* (chr7:148112703A>TAG) в гетерозиготном состоянии, приводящий к появлению стоп-кодона в 1331 позиции белка (p.Le1331X).

Пациент Т. (№ 8), мальчик, 13 лет. Клинический диагноз: Криптогенная фокальная эпилепсия, клиническая ремиссия с октября 2014 г.

Дебют заболевания в возраст 2 лет, когда впервые появились простые фокальные адверсивные приступы с поворотом головы и глаз вправо длительностью до 5 секунд. Достаточно быстро приступы стали сопровождаться потерей постурального тонуса и диффузным мышечным расслаблением. Предчувствуя наступление приступа (чувство легкости, парестезии пальцев кисти), ребенок пытался принять защитную позу или найти опору. Частота указанных приступов около 10 раз в сутки. На фоне АЭП достигнута ремиссия.

В неврологическом статусе: очаговой симптоматики нет, ребенок контактен, адекватен. Речь – фразовая, правильная. По данным видео-ЭЭГ, мультирегиональная эпиактивность правой центрально-височно-затылочной области, левой височной, левой теменной, часто по типу ДЭРД. МРТ головного мозга без структурной патологии

Выявлен ранее описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *CNTNAP2* (chr7:146818170G>C, rs150918383) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 285 позиции белка (p.Gly285Ala).

Ген *CNTNAP2* кодирует трансмембранный контактин-ассоциированно-подобный белок-2, который чаще обнаруживается в миелинизированных аксонах совместно с калиевыми каналами. Возможная роль *CNTNAP2* – участие в локальной дифференциации аксона на отдельные функциональные субдомены.

Мутации в гене *CNTNAP2* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с кортикальной дисплазией – фокальной эпилепсией и Питт-Хопкинс-подобным синдромом (OMIM #610042) [9].

Клиническую картину заболевания мы не можем объяснить выявленной мутацией, поскольку она в гетерозиготном состоянии. Дети нуждаются также в дообследовании с целью поиска второй мутации в гене *CNTNAP2*.

При эпилепсии проведение генотип-фенотипические корреляций представляет собой достаточно

РЕДКИЕ МУТАЦИИ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ: ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Таблица 1. Клинико-генетическая характеристика пациентов с эпилепсией

Пациент	Пол	Возраст на момент осмотра	Начало судорог	Тип судорог	ЗПМР и ЗПРР	ЭЭГ	МРТ	Ген/мутация	Эффективность терапии
1	М	1 г 8 мес	7 мес	Миоклонически-атонические приступы	+	Диффузная эпилептиформная активность	Без патологии	<i>DOCK7</i> с.1872-8G>T	Б/эффекта
2	М	1 г 4 мес	3 мес	Фокальные правосторонние гемиконвульсивные с вторичной генерализацией	+	Эпилептиформная активность в лобно-центрально-височной области	Гипоплазия мозолистого тела, фокальная кортикальная дисплазия левой лобной области	<i>DOCK7</i> р.Р102074Leu	Положительный эффект АЭП
3	Ж	9 лет	3 мес	Атонические приступы	+	Региональная в правой центрально-височно-теменной области	Гипоплазия лобно-теменных отделов, полимикротрия	<i>HCN1</i> р. Ser403Leu	Положительный эффект АЭП
4	Ж	1 г 4 мес	6 мес	Аксиальные тонические спазмы	+	Мультирегиональная эпилептиформная активность	Без патологии	<i>PCDH19</i> р. Ala517Thr	Эффект АЭП не более 25%
5	М	3 г 4 мес	2 г	Фебрильные: во сне замирание с закатыванием глаз, затем симметричные клонические судороги. Афебрильные: во сне замирание, закатывание глаз, затем рвота/уринация	-	Ирритативные диффузные изменения ритмики коры и подкорковых структур. Эпиктивности нет	Без патологии	<i>GRIN2B</i> р. Arg1138Gln	100% эффект АЭП
6	М	11 мес 8 д.	1 мес	Инфантильные спазмы. Асимметричные тонические приступы. Одиночные и серийные миоклонические приступы	+	Мультирегиональная эпилептиформная активность, множественные миоклонии различной степени выраженности	Без патологии	<i>GRIN2B</i> р. Arg1241Trp	50% эффект АЭП
7	М	2 года	6 мес	Тонические судорожные приступы. Гипомоторные судорожные приступы. Фокальные серийные и одиночные тонические флексорные симметричные и асимметричные	+	Мультифокальная эпилептиформная активность	Субатрофия больших полушарий головного мозга, заместительная наружно-внутренняя сообщающаяся гидроцефалия	<i>CNTNAP2</i> р. Ile1331X	50% эффект АЭП

RARE MUTATIONS IN EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN:
GENOTYPE AND PHENOTYPE CORRELATIONS

8	м	13 лет	2 года	Адверсивные с постуральной установкой рук сенсорные (несистемное головокружение)	-	Мультирегиональная эпилептиформная активность в правой центрально-височной затылочной области, левой височной, левой теменной	Без патологий	CNTNAP2 p.Gly285Ala	100% эффект АЭП
9	м	16 лет	6 лет	Фебрильные приступы	-	Эпилептиформной активности не выявлено	Признаки гипоплазии мозжечка. Врожденная киста ЗЧЯ	SCN2A p.Val1287Ileu	100% эффект АЭП
10	м	1 г 5 мес	15 дней жизни	Атонические приступы. Микклонические приступы. Эпилептические тонические спазмы с минимальными моторными проявлениями	+	Региональная эпилептиформная активность в левой теменно-затылочной области. Модифицированная гипсаритмия, с формированием мультирегиональной эпилептиформной активности с преимущественной локализацией в левом полушарии головного мозга	Расширение субарахноидальных пространств в лобно-теменно-височных областях	SCN2A	100% эффект АЭП
11	м	3 года	5 мес	Инфантильные спазмы	+	Эпилептиформной активности нет	Корковая атрофия, гипоплазия червя мозжечка	DLGAP2 p.Trp293Met	100% эффект АЭП
12	ж	4 мес	1 сутки жизни	Тонико-клонические судороги, суперрефрактерный эпилептический статус	+	Диффузная эпилептиформная активность	Субатрофия больших полушарий головного мозга. Гипогенезия червя мозжечка. Mega cisterna magna	ALDH7A1 p.Arg82X p.Glu399Gln	АЭП без эффекта. КД с положительным эффектом

трудоемкую задачу [2, 15]. Вследствие сложных корреляций генотипа и фенотипа становится трудной классификация и категоризация этих заболеваний. Показано, что гены, ассоциированные с эпилепсией, могут нести все виды мутаций: от миссенс-мутаций до мутаций сдвига рамки считывания и хромосомных aberrаций и вариаций числа копий, которые объясняют фенотипический полиморфизм, наблюдаемый при данной патологии [16].

В настоящее время на рынке существует множество генетических тестов, которые могут идентифицировать каждую из этих мутаций. Общепризнано, что чем протяженнее мутация, тем тяжелее фенотип [17], но это не всегда верно.

Одной из важных причин нечеткой корреляции генотипа и фенотипа при эпилепсии является то, что большинство из них имеют сложную структуру наследования с вовлечением двух или более генов и влиянием факторов окружающей среды; даже один и тот же тип мутации у двух людей может вызывать болезнь с варибельной степенью тяжести [18]. Например, мутация в гене *KCNQ2* может приводить к доброкачественным семейным судорогам у некоторых новорожденных и тяжелой эпилептической энцефалопатии у других детей [19].

Однако было замечено, что многие четко определенные мутации вызывают характерный фенотип, например, пациенты с синдромом Драве с нонсенс-мутациями в гене *SCN1A* имеют более раннее появление судорог и тяжелое их проявление, чем пациенты с миссенс-мутациями в гене *SCN1A* [18, 20]. Кроме того, было отмечено, что микрохромосомные перестройки с вовлечением гена *SCN1A*

и смежных генов потенциально связаны с дополнительными дисморфическими особенностями у пораженных пациентов [20].

Есть несколько важных моментов, которые врач должен знать при проведении корреляции генотипа и фенотипа в случае эпилепсии [21]:

1. Должен быть четко описан клинический профиль (демография, клинические признаки и симптомы, результаты исследования) пациента;
2. Генетический диагноз, используемая генетическая технология и ее ограничения должны быть понятны врачу;
3. В случае проявления эпилепсии у других родственников пробанда (пациента), должна быть составлена детальная родословная и проведен клинико-генеалогический анализ (не менее трех поколений);
4. Врач должен исключить воздействия возможного фактора окружающей среды, варибельную пенетрантность и мозаицизм.

Заключение

Выраженная генетическая гетерогенность ранних ЭЭ обуславливает целесообразность и эффективность проведения таргетного экзомного секвенирования для диагностики генетических вариантов с использованием панелей генов, ответственных за возникновение заболеваний, сопровождающихся судорожным синдромом. Описание фенотипических проявлений при выявляемых мутациях позволит клиницистам на ранних стадиях заболевания заподозрить редкие формы наследственной ЭЭ и, возможно, провести коррекцию терапевтических мероприятий.

Литература

1. Moshé S., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: New advances. *Lancet*. 2015;385:884–898.
2. Pal D.K., Pong A.W., Chung W.K. Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:445–453.
3. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389–399.
4. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., Cross J.H., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T.A., Mathern G.W., Moshé S.L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I.E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–685.
5. Mirza N., Appleton R., Burn S., Carr D., Crooks D., du Plessis D., Duncan R., Farah J.O., Josan V., Miyajima F., Mohanraj R., Shukralla A., Sills G.J., Marson A.G., Pirmohamed M. Identifying the biological pathways underlying human focal epilepsy: From complexity to coherence to centrality. *Hum Mol Genet*. 2015;24:4306–4316.

6. База данных Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM, <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>.
7. Veeramah K.R., Johnstone L., Karafet T.M., Wolf D., Sprissler R., Salogiannis J., Barth-Maron A., Greenberg M.E., Stuhlmann T., Weinert S., Jentsch T.J., Pazzi M., Restifo L.L., Talwar D., Erickson R.P., Hammer M.F. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013;54:1270–1278.
8. Perrault I., Hamdan F.F., Rio M., Capo-Chichi J.-M., Boddaert N., Decarie J.-C., Maranda B., Nabbout R., Sylvain M., Lortie A., Roux P.P., Rossignol E., Gerard X., Barcia G., Berquin P., Munnich A., Rouleau G.A., Kaplan J., Rozet J.-M., Michaud J.L. Mutations in DOCK7 in individuals with epileptic encephalopathy and cortical blindness. *Am. J. Hum. Genet.* 2014;94:891–897.
9. Weier C., de Jong E.K., Zweier M., Orrico A., Ousager L.B., Collins A.L., Bijlsma E.K., Oortveld M.A. W., Ekici A.B., Reis A., Schenck A., Rauch A. CNTNAP2 and NRXN1 are mutated in autosomal-recessive Pitt-Hopkins-like mental retardation and determine the level of a common synaptic protein in Drosophila. *Am. J. Hum. Genet.* 2009;85: 655–666.
10. Lemke J.R., Hendrickx R., Geider K., Laube B., Schwake M., Harvey R.J., James V.M., Pepler A., Steiner I., Hortnagel K., Neidhardt J., Ruf S., Wolff M., Bartholdi D., Caraballo R., Platzer K., Suls A., De Jonghe P., Biskup S., Weckhuysen S. GRIN2B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Ann. Neurol.* 2014;75: 147–154.
11. Nava C., Dalle C., Rastetter A., Striano P., de Kovel C.G. F., Nabbout R., Cances C., Ville D., Brilstra E.H., Gobbi G., Raffo E., Bouteiller D. and 26 others. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature Genet.* 2014;46: 640–645.
12. Hynes K., Tarpey P., Dibbens L.M., Bayly M.A., Berkovic S.F., Smith R., Al Raisi Z., Turner S.J., Brown N.J., Desai T.D., Haan E., Turner G., Christodoulou J., Leonard H., Gill D., Stratton M.R., Gecz J., Scheffer I.E. Epilepsy and mental retardation limited to females with PCDH19 mutations can present de novo or in single generation families. *J. Med. Genet.* 2010;47: 211–216.
13. Chien W., Gau S., Liao H., Chiu Y., Wu Y., Huang Y., Tsai W., Tsai H., Chen C. Deep exon resequencing of DLGAP2 as a candidate gene of autism spectrum disorders *Mol Autism.* 2013; 4: 26.
14. Jagadeesh S., Suresh B., Murugan V., Suresh S., Salomans G., Struys E., Jacobs C. Pyridoxine-dependent epilepsy owing to antiquitin deficiency--mutation in the ALDH7A1 gene. *Paediatr Int Child Health.* 2013;33 (2):113–115.
15. Thomas R.H., Berkovic S.F. The hidden genetics of epilepsy – A clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:283–292.
16. Loeb J.A. Identifying targets for preventing epilepsy using systems biology. *Neurosci Lett.* 2011;497:205–212.
17. Lemke J.R., Riesch E., Scheurenbrand T., Schubach M., Wilhelm C., Steiner I., Hansen J., Courage C., Gallati S., Bürki S., Strozzi S., Simonetti B.G., Grunt S., Steinlin M., Alber M., Wolff M., Klopstock T., Prott E.C., Lorenz R., Spaich C., Rona S., Lakshminarasimhan M., Kröll J., Dorn T., Krämer G., Synofzik M., Becker F., Weber Y.G., Lerche H., Böhm D., Biskup S. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia.* 2012;53:1387–1398.
18. Marini C., Scheffer I.E., Nabbout R., Mei D., Cox K., Dibbens L.M., McMahon J. M., Iona X., Carpintero R.S., Elia M., Cilio M.R., Specchio N., Giordano L., Striano P., Gennaro E., Cross J.H., Kivity S., Neufeld M.Y., Afawi Z., Andermann E., Keene D., Dulac O., Zara F., Berkovic S.F., Guerrini R., Mulley J.C. SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: Implications for molecular diagnosis. *Epilepsia.* 2009;50:1670–1678.
19. Weckhuysen S., Mandelstam S., Suls A., Audenaert D., Deconinck T., Claes L.R., Deprez L., Smets K., Hristova D., Yordanova I., Jordanova A., Ceulemans B., Jansen A., Hasaerts D., Roelens F., Lagae L., Yendle S., Stanley T., Heron S.E., Mulley J.C., Berkovic S.F., Scheffer I.E., de Jonghe P. KCNQ2 encephalopathy: Emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;71:15–25.
20. Hirose S., Scheffer I.E., Marini C., De Jonghe P., Andermann E., Goldman A.M., Kauffman M., Tan N.C., Lowenstein D.H., Sisodiya S.M., Ottman R., Berkovic S.F. Genetics Commission of the International League Against Epilepsy. SCN1A testing for epilepsy: Application in clinical practice. *Epilepsia.* 2013;54:946–952.
21. Vikas Dhiman. Molecular Genetics of Epilepsy: A Clinician’s Perspective. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017; 20 (2): 96–102.

Авторы

<i>КОЖАНОВА Татьяна Викторовна</i>	К. м. н., врач – лабораторный генетик, генетическая лаборатория, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: vkozhanov@bk.ru
<i>ЖИЛИНА Светлана Сергеевна</i>	К. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник группы генетических исследований, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: szhylina@mail.ru
<i>МЕЩЕРЯКОВА Татьяна Ивановна</i>	К. м. н., врач-генетик, заведующая генетической лабораторией, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: ivanovna-76@mail.ru
<i>АНАНЬЕВА Татьяна Владиславовна</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>ЛУКЬЯНОВА Екатерина Геннадьевна</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>СУШКО Лилия Марленовна</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>ПРОКОПЬЕВА Наталья Павловна</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>КАРПИН Станислав Леонидович</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>ОСИПОВА Карина Вартаповна</i>	К. м. н., детский невролог-эпилептолог, врач высшей категории, заведующая психоневрологическим отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>АЙВАЗЯН Сергей Оганесович</i>	К. м. н., детский невролог-эпилептолог, врач высшей категории, научный руководитель группы резистентных форм эпилепсии, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38

<i>БРЮХАНОВА Наталья Олеговна</i>	Врач-генетик Московского центра неонатального скрининга, ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ». 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9
<i>КАНИВЕЦ Илья Вячеславович</i>	Врач-генетик, руководитель направления «Генетика», ООО «Геномед», г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5
<i>КОНОВАЛОВ Федор Андреевич</i>	К.б.н., заместитель директора ООО «Геномед» по науке, ООО «Геномед», г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5
<i>ТОЛМАЧЕВА Екатерина Ричердовна</i>	Биоинформатик, ООО «Геномед», г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5
<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	Д. м. н., профессор, академик РАЕН, Заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38

Шароев Т.А., Иванова Н.М., Нестерова Ю.А., Полушкина О.Б., Нишоннов Д.К., Савлаев К.Ф., Петриченко А.В., Корнеева А.В., Рохоев М.А., Постникова Т.В., Ишутина Ю.Л., Ворона Л.Д., Климчук О.В.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (По материалам работы онкологического отделения за период 2010–2017 годы)

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»

Sharoev T.A., Ivanova N.M., Nesterova Yu. A., Polushkina O.B., Nishonov D.K., Savlaev K.F., Petrichenko A.V., Korneeva A.V., Rokhoev M.A., Postnikova T.V., Ishutina Yu. L., Vorona L.D., Klimchuk O.V.

CHARACTERISTICS OF DIAGNOSTICS AND COMPLEX THERAPY OF SOLID MALIGNANT TUMORS IN INFANTS (Based on the data of the oncology department obtained in 2010-2017)

St. Luka's Clinical Research Center for Children

Резюме

Злокачественные опухоли у пациентов 1-го года жизни достаточно редки и встречаются приблизительно в 1 случае на 12 500–17 500 детей первого года жизни. На долю пациентов в возрасте от 0 до 12 месяцев приходится около 10–15% от всех случаев злокачественных новообразований. В данной статье мы проанализировали эпидемиологические, этиологические и патогенетические факторы развития злокачественных новообразований у детей первого года жизни, особенности мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению данной группы пациентов. Представлены результаты лечения 123 пациентов, которым проводилась специализированная помощь в онкологическом отделении НПЦ в период с 2010-го по 2017 год.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, дети первого года жизни

Abstract

In 1-year-old children malignancies are rather rare. Its incidence in infants is 1 in 12,500–17,500 making up 10–15% of all malignancies. The article analyzes epidemiological, etiologic and pathogenetic factors of malignancy development in infants, peculiarities of the multidisciplinary approach to diagnostics and treatment of this group of patients. Results of treatment of 123 patients who were rendered a specialized aid at the oncology department of the Research Center from 2010 to 2017 were presented.

Key words: malignant tumours, infants

Злокачественные опухоли у пациентов 1-го года жизни достаточно редки и встречаются приблизительно в 1 случае на 12 500–17 500 детей первого

года жизни. Показатель заболеваемости всеми злокачественными опухолями с рождения до 14 лет составляет 13–16 на 100 тысяч детского население.

ния. На долю пациентов в возрасте от 0 до 12 месяцев приходится около 10–15% от всех случаев. Наибольший уровень заболеваемости выявлен в США – 22,3 на 100 тысяч детского населения в возрасте до года. В развитых странах Европы, таких как Германия, Франция, Норвегия, показатель колеблется от 21,8 до 15,3–18,8. В России, в частности в Московском регионе, данный показатель составляет 18,1–19,2 на 100 тысяч детей данного возраста [1, 13, 15, 17, 19, 24].

Злокачественные новообразования (ЗН) у детей первого года жизни имеют значительный интерес с точки зрения их эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и прогноза. Этиология этих опухолей мультифакторна. Наиболее значимая роль в возникновении опухолей придается генетическим факторам. Семейные случаи развития нефробластомы, ретинобластомы, нейробластомы возникают на первом году жизни чаще, чем спорадические [2, 3, 17, 24]. У этой категории пациентов отмечается большая частота встречаемости билатеральных и множественных злокачественных опухолей. Роль генетических факторов объясняется тем, что среди детей с различными аномалиями кариотипа, значительно чаще, чем в общей популяции, встречается сопутствующая онкологическая злокачественная патология: различные виды лейкозов при синдроме Дауна, гепатобластомы при семейном аденоматозном полипозе кишечника. Влияние генетических факторов доказывает и тот факт, что при возникновении злокачественной опухоли у одного из монозиготных близнецов риск развития опухоли у второго ребенка близок к 100%, в частности, лейкозов. Этот факт также может указывать на возможность внутриутробной передачи опухолевых клеток от одного ребенка к другому [4, 5].

Влияние факторов внешней среды на возникновение опухолей у детей, в том числе внутриутробно и у детей первого года жизни, изучено в большом количестве работ. Наиболее изученными факторами, по мнению ряда авторов, являются: воздействие рентгеновского излучения, ингибиторов топоизомеразы II, употребление матерью алкоголя, наркотиков, курение матери, профессиональные вредности у родителей (тяжелые металлы, углеводороды, краски, красители), недостаточное употребление в пищу витамина С, фолатов. Установлена взаимосвязь между этими факторами и развитием острого лимфобластного лейкоза, острого миелобластного лейкоза, примитивной нейроэктодермальной опухо-

лю, опухолями печени и почек. Влияние антенатальных и перинатальных факторов доказывается и тем, что у детей, родившихся с массой тела ниже 1500–1000 г, риск развития гепатобластомы превышает в десятки раз общепопуляционные значения. Большинство опухолевых клеток неонатального периода моноклональны и имеют высокую частоту хромосомных изменений и специфических генетических мутаций [6, 7, 23].

Проблемы взаимосвязи тератогенеза и канцерогенеза демонстрируют взаимосвязь определенных пороков развития и возникновения злокачественных новообразований: синдрома Беквита-Видемана, гемигипертрофии, аниридии, задержки развития и опухоли Вильмса; пороки развития желудочно-кишечного тракта и рабдомиосаркомы. У детей с врожденными пороками развития риск формирования ЗН в детском возрасте в 1,7–2,9 раза выше, чем в популяции здоровых детей, и в 6 раз выше на первом году жизни [8, 9, 13, 19].

За последние три десятилетия отмечен наибольший прирост показателей ЗН у детей первого года жизни – 2,1%, в то время как в других возрастных группах этот показатель составил от 0,8 до 1,3%. Наибольший рост заболеваемости, по данным различных источников, отмечен среди ретинобластомы – 4,6%, опухолей центральной нервной системы (ЦНС) – 4,1%, нейрогенных опухолей – 3,4%. Увеличился показатель заболеваемости «более редкими» видами ЗН – гепатобластомой, герминогенными опухолями, что может свидетельствовать о внедрении в повседневную практику методов ультразвуковой скрининг-диагностики, в том числе для оценки состояния плода на различных сроках беременности и при проведении комплексного обследования детей в возрасте 1–3 месяцев жизни в поликлинических условиях [10].

Анализируя уровень заболеваемости различными ЗН у детей первого года жизни в зависимости от пола, выявлено, что в США за последние 2 десятилетия у девочек вырос показатели заболеваемости герминогенными опухолями, опухолями печени. У мальчиков – опухолями ЦНС, нейробластомой, ретинобластомой. Причины подобных изменений до настоящего времени не изучены [11].

В структуре злокачественных опухолей у детей первого года жизни 70% приходится на долю солидных опухолей экстракраниальной локализации. Соотношение между солидными опухолями и лейкозами у детей первого года жизни составляет 5:1,

тогда как в группе 1–14 лет этот показатель 2:1. Лидирующее место в структуре заболеваемости ЗН в развитых странах занимает нейробластома – около 30% от всех ЗН, затем следуют опухоли ЦНС, лейкозы, ретинобластома, герминогенные опухоли, нефробластомы. По данным различных канцер-регистров, в зависимости от географического положения лидируют те или иные ЗН. В то же время удельный вес таких ЗН как остеосаркома, саркома, злокачественные эпителиальные опухоли, лимфомы повсеместно крайне низкий [11, 12, 18, 22].

Среди пациентов первого года жизни отдельно можно выделить группу детей с врожденными опухолями и с опухолями, диагностированными в неонатальном периоде. В неонатальном периоде заболеваемость ЗН составляет 1,88–3,65 на 100 тысяч детей, рожденных живыми [14, 15, 24]. В 40% случаев опухоль диагностируется при рождении. В этой возрастной группе доля нейробластомы возрастает до 50%. Диагноз герминогенной опухоли устанавливается у 38% больных. В увеличении случаев диагностики неонатальных опухолей несомненную роль играет широкое распространение и доступность антенатальной ультразвуковой скрининг-диагностики [16, 17, 18, 24].

Клинические проявления ЗН и течение также имеют существенное отличие от детей в более старших возрастных группах. Заболевания у детей 1-го года жизни длительно протекают бессимптомно, под маской различных неонатальных диагнозов и конституциональных особенностей. На первый план выходят общеклинические проявления: вялость, снижение аппетита, субфебрилитет, бледность, похудание и низкий прирост массы тела, нарушение сна и поведения ребенка, периодические поносы, рвота и срыгивание. Положение усугубляется тем, что довольно часто опухоль протекает наряду с различными генетическими пороками и аномалиями развития. Анатомо-физиологические данные ребенка первого года жизни имеют очень большие «резервы», что дает возможность опухоли длительное время расти, не вызывая болевых ощущений и дискомфорта у малыша. Нередко их обнаруживают родители ребенка, когда образование уже достигает значительных размеров. Играет свою роль и крайне низкая распространенность среди врачей поликлинического звена. На долю ятрогенных ошибок, поздней диагностики приходится до 50% от всех случаев [15, 17, 18].

Говоря о особенностях диагностики у данной категории пациентов, прежде всего обращает на себя

внимание малое количество визуально обнаруживаемых опухолей, расположение злокачественных процессов в труднодоступных для исследования областях (череп, забрюшинное пространство, малый таз, заднее средостение), наличие множества «масок», что требует проведения расширенной дифференциальной диагностики, привлечения различных специалистов [13, 17, 19, 24]. Проведение большинства манипуляций и исследований требует проведения анестезиологического пособия, специализированного оборудования, в том числе современных манипуляционных куветов. Интерпретация рентгенологических данных, анализа биохимических, гормональных и иммунологических параметров, уровня онкомаркеров, молекулярно-генетических исследований требует от специалистов четких знаний возрастных анатомических особенностей, показателей и значений [13, 15].

При выборе тактики комплексного лечения ЗН у пациентов первого года жизни следует прежде всего учитывать незрелость различных органов и систем организма, что предопределяет особенности фармакокинетики и фармакодинамики большинства лекарственных средств, в особенности цитостатических. Высокий уровень РН желудка, незрелость моторики ЖКТ, возрастные изменения активности ферментов объясняют особенности метаболизма и выведения цитостатиков из организма ребенка. Высокое содержание общей жидкости в организме – до 80% от массы тела, низкое содержание белка, наличие фетального альбумина, возрастные изменения активности ферментов, относительно низкая плотность гломерулярной фильтрации и тубулярной секреции приводит к нарушению процессов выведения продуктов распада и влияют на распределение лекарственных препаратов и их метаболизм в тканях [20, 21]. У пациентов первого года жизни отмечается высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера, относительно высокое содержание цереброспинальной жидкости и незавершенность процессов миелинизации в ЦНС, что обуславливает достаточно узкий терапевтический диапазон использования цитостатиков и большие возможности развития побочных эффектов [15, 21]. У 6–10% встречаются крайне тяжелые осложнения, в том числе с летальным исходом, от проведенной цитостатической терапии, что исторически обусловило необходимость снижения доз цитостатиков на 30–50% при расчете на площадь поверхности тела и потребовало проведения расче-

та на кг массы тела ребенка. При проведении ПХТ ребенка первого года жизни требуется тщательный мониторинг показателей общего анализа крови, биохимических параметров, оценки состояния гомеостаза, системы коагуляции и принятия решения об эскалации или редукции дозы химиопрепаратов при проведении последующих курсов ПХТ. Нередко начало этапа программной ПХТ проводится в условиях реанимации, что обусловлено тяжестью состояния пациента [23, 24].

Говоря о хирургическом лечении, нельзя не отметить, что приоритет в этой области принадлежит органосохраняющему лечению с применением самых современных инновационных технологий, которые позволяют избежать калечащих операций, минимизировать кровопотерю, различные осложнения и сохранить высокое качество жизни пациента [23].

Анализируя общую выживаемость детей первого года жизни с солидными ЗН в первые 4 года наблюдения, можно отметить, что она в данной группе ниже, чем у детей старшего возраста. По истечении указанного срока, показатели выравниваются и составляют около 75%, по другим источникам, эта разница отсутствует. Наилучшие показатели выживаемости у детей до года отмечаются при нейробластоме – до 84%, при локализованных стадиях герминогенных опухолей – до 80%, при нефробластоме – до 85%. Показатели выживаемости при опухолях ЦНС, при саркомах мягких тканей были значительно ниже, чем у детей в возрасте 1–14 лет – 48% и 57% соответственно, против 70–75% [2, 11, 13, 18, 24]. Таким образом, все вышеуказанное подтверждает, что диагностика и проведение комплексного лечения пациентов первого года жизни с солидными злокачественными опухолями остается крайне сложной задачей, которая требует мультидисциплинарного подхода на всех этапах диагностики, лечения и восстановительно-реабилитационного лечения, наличия специализированного оборудования и применения новейших инновационных технологий при проведении хирургического лечения и программной полихимиотерапии, что определяет не только результаты непосредственного и отдаленного лечения, но и позволяет сохранить пациенту высокое качество жизни.

Цель исследования: изучение результатов диагностики и лечения пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, диагностированными на первом году жизни, в условиях многопрофильного медицинского учреждения, сни-

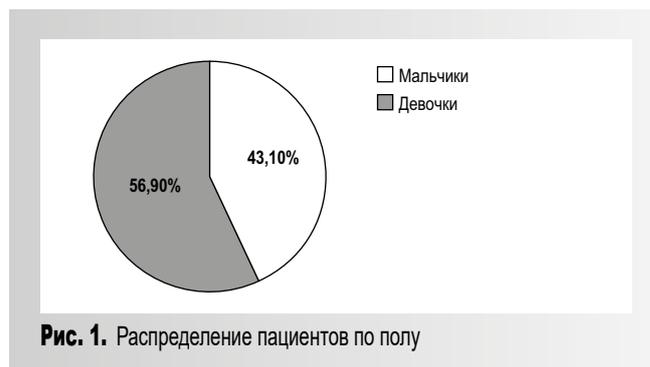


Рис. 1. Распределение пациентов по полу



Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту

жения отдаленных последствий специализированного противоопухолевого лечения.

Материалы и методы исследования: в исследование включено 123 пациента (100%) с различными солидными опухолями в возрасте от 3 дней до 1 года, находившихся на специализированном лечении в онкологическом отделении и в отделении новорожденных и недоношенных детей в период с 2010-го по 2017 год. Антенатально, при ультразвуковом скрининге, опухоль диагностирована у 7 детей (5,6%), интранатально – у 4 (3,2%). При проведении ультразвукового скрининга в условиях поликлинического обследования в возрасте от 1 до 3 месяцев опухоль диагностирована у 31 ребенка (25%). Самостоятельно опухоль выявлена родителями у 40 детей (32%). У 43 (34%) пациентов опухоль выявлена при проведении комплексного обследования в условиях стационара по поводу других предварительных диагнозов.

Мальчиков было – 53 (43,1%), девочек – 70 (56,9%). Соотношение по полу 1:1,32 (рис. 1).

Пациентов до 1 месяца жизни было 11 (8,9%), детей от 1 до 6 месяцев жизни – 49 (39,8%), от 6 до 12 месяцев – 63 (51,3%). Средний возраст составил 5,7 месяца (рис. 2).

По нозологиям пациенты распределились следующим образом: нейробластома – 47 (38,2%). Паци-

Таблица 1. Распределение пациентов по нозологическим группам

№	Назологическая группа	Абс. кол-во	%
1	Нейробластома	47	38,2
2	Ганглионейробластома	5	4,0
3	Нефробластома монолатеральная	15	12,2
4	Нефробластома билатеральная	7	5,6
5	Рабдомиосаркома альвеолярная	2	1,6
6	Эмбриональная рабдомиосаркома	1	0,8
7	Фибросаркома инфантильная	4	3,2
8	Рабдоидная опухоль печени	1	0,8
9	Гепатобластома	10	8,2
10	Опухоли ЦНС	8	6,6
11	Ретинобластома	8	6,6
12	Экстракраниальные герминогенные опухоли	15	12,2
13	ИТОГО:	123	100

ентов с локализованными стадиями онкологического процесса было 17, с местнораспространенными и генерализованными – 24, пациентов с IVS стадией – 6, что составило 36,1, 51 и 12,7% соответственно от всех нейробластом. Ганглионейробластома брюшинного пространства была диагностирована у 5 пациентов (4,0%). Пациентов с монолатеральной нефробластомой было 15 (12,2%). Локализованные стадии составили 77,7%, генерализованные 22,3%. Билатеральная нефробластома диагностирована у 7 пациентов, что составило 5,6% от всех пациентов со злокачественными новообразованиями. Альвеолярная рабдомиосаркома III стадии диагностирована у 2 пациентов (1,6%), эмбриональная рабдомиосаркома – у 1 ребенка (0,8%). С генерализованной рабдоидной опухолью печени IV стадии наблюдался 1 ребенок (0,8%). Гепатобластома диагностирована у 10 пациентов (8,2%). Группу пациентов с различными эмбриональными опухолями ЦНС составили 8 детей (6,6%): 3 ребенка с герминогенноклеточными опухолями, 3 пациента с ПНЭТ, 1 ребенок с АТРО, 1 – с хорионэпителиомой. С ретинобластомой было 8 пациентов (6,6%): монолатеральная опухоль диагностирована у 6 детей (75%), билатеральная – у 2 (25%). С экстракраниальными герминогенными опухолями различных локализаций было 15 пациентов (12,2%). С инфантильной фибросаркомой – 4 (3,2%). Общие данные

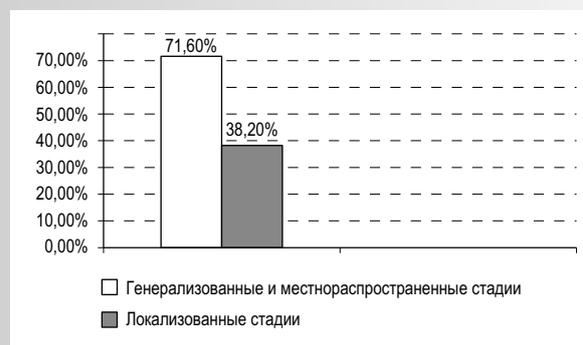


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса

по распределению пациентов в зависимости от нозологии представлены в таблице 1.

Среди всех 123 пациентов локализованные стадии опухолевого процесса диагностированы у 38,2% пациентов, а местнораспространенные и генерализованные стадии – у 71,6% (рис. 3).

Вторичные поражения чаще всего были выявлены в легких, в печени – 47%, в головном мозге, а также в отдаленных лимфатических узлах и в костном мозге.

Структура заболеваемости отличалась в зависимости от подразделения на возрастные группы. Так, у пациентов неонатального возраста чаще

всего встречались саркомы мягких тканей, нейробластомы и герминогенные опухоли. Реже встречались в этой группе пациентов опухоли печени, почек, опухоли ЦНС. В возрасте от 1 до 6 месяцев оставалась высокой доля нейрогенных опухолей – до 47,8%, значительно ниже был уровень опухолей мягких тканей – 8,7% и отмечался рост опухолей почек, печени, опухолей ЦНС, ретинобластомы. Рост доли опухолей эмбрионального генеза сохранялся и среди пациентов в возрасте от 6 до 12 месяцев, в основном за счет увеличения количества ретинобластомы и нефробластомы, опухолей печени. Процентные показатели опухолей ЦНС (9,7%), герминогенных опухолей (12,9%) оставались практически прежними, тогда как доля пациентов с нейробластомой в этой возрастной группе снизилась до 32,3%.

Отмечались различия в зависимости от возраста и при распределении онкологического процесса по стадиям – среди детей первого месяца жизни 20% имели отдаленные метастазы и были отнесены к IV стадии онкологического процесса, у 80% пациентов диагностирована II стадия. В группе пациентов от 1 до 6 месяцев были представлены все стадии: локализованные – 33,1%, местнораспространенные – 10,4%, генерализованные процессы – 39,3%. Билатеральное поражение при нефробластоме и ретинобластоме диагностировано у 17,4%. У пациентов старше 6 месяцев доля локализованных стадий составила до 38,7%, доля местнораспространенных стадий осталась практически на прежнем уровне и составила 13%, увеличился до 38,4% уровень пациентов с генерализованными процессами. Билатеральное поражение почек и органов зрения в этой группе пациентов выявлено у 9,7%.

Всем пациентам было проведено полное комплексное обследование, направленное на установление морфологической природы опухолевого процесса (цитологическое и гистологическое исследования, иммуногистохимические исследования, цитогенетические исследования и др.), его распространенности, где ведущая роль принадлежала современным рентгенологическим методам обследования (СРКТ, МРТ с контрастированием, проведение ангиографии и трехмерных реконструкций), методам ультразвуковой диагностики с проведением доплеровского картирования и построения реконструкций, радионуклидным методам диагностики (радионуклидное сканирование с технецием, галием, с MIBG и т.д.). Проводилась оценка функ-

ционального состояние организма ребенка и его жизненно важных органов и систем, выявление взаимосвязи опухоли с генетическими заболеваниями и пороками развития, исследование гормонального статуса, уровня специфических онкомаркеров (альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина, тропных гормонов гипофиза и надпочечников, уридарных катехоламинов, уровня нейронспецифической энтолазы и прочее), выполнения генетических исследований, изучение семейного анамнеза.

Мультидисциплинарный комплексный подход в проведении обследования, постановке диагноза и на различных этапах лечения включал в себя участие детского онколога, неонатолога, клинического генетика, ортопеда, лучевого диагноста, педиатра, анестезиолога-реаниматолога, нейрохирурга, в т.ч. челюстно-пластического, кардиолога, офтальмолога, оториноларинголога, радиолога, эндоскопического хирурга и диагноста, реабилитолога, патоморфолога, специалиста по лечебному питанию, диетолога, лаборантов, психологов и др. Применение мультидисциплинарного подхода обусловлено необходимостью организации на всех этапах диагностики и лечения базового ухода за новорожденными и детьми грудного возраста, организацией питания, оценкой пограничных состояний неонатального периода и морфофункциональных особенностей у пациентов первого года жизни, контролем за физическим и психомоторным развитием, профилактикой заболеваний неонатального и грудного периодов (рахит, анемия, неврологическая симптоматика, коррекция пороков развития и др.), лечением сопутствующих заболеваний и осложнений, в том числе от проведения специализированного противоопухолевого лечения.

Средний срок постановки диагноза составил от 2 до 5 суток. При планировании и проведении специализированного комплексного противоопухолевого программного лечения солидных опухолей учитывались особенности специализированной помощи детям первого года жизни, а именно: наличие отделений для оказания специализированной хирургической помощи; нейрохирургической помощи; наличие отделений реанимации и интенсивной терапии, в том числе и реанимации для новорожденных; отделения патологии новорожденных (должны быть обеспечены кувезами и специализированным оборудованием для выхаживания, в т.ч. недоношенных пациентов); обеспечение центрального венозного доступа и мероприятий для ухода

за ним; проведение всех диагностических и лечебных манипуляций, требующих обезболивания, под общей и местной анестезией; обеспечение энтерального и парентерального питания, приоритет сохранения грудного вскармливания; возможность проведения референс-диагностики; возможность проведения химиотерапии в условиях реанимации; частые визиты пациентов, находящихся на активном динамическом наблюдении; оказание паллиативной помощи и психологической поддержки.

Всем пациентам проводилось программное специализированное лечение с учетом морфологического диагноза, стадии опухолевого процесса, группы риска, а также с учетом сопутствующей патологии и особенностей конституции. Пациенты с нейрогенными опухолями получали лечение по протоколу NB-2004. С нефробластомой – по протоколу SIOP-2001, а также по оригинальному протоколу лечения билатеральных нефробластом НИИ ДОГ РОНЦ РАМН. Для лечения пациентов с герминогенными опухолями использовался протокол МАКЕИ-2005, противорецидивные программы лечения 2-й и 3-й линий. Лечение пациентов с медуллобластомой и ПНЭО проводилось по протоколу ХИТ МЕД-2014, для пациентов с АТРО головного мозга использовали протокол EURONAV-2010 и АТРО-2006. Для лечения пациентов с молатеральными и билатеральными ретинобластомами применялись кооперативные протоколы НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, НИИ ДОГ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, ФБГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» РБ-2012. При лечении пациентов с опухолями мягких тканей использовали протокол CWS-2002, CWS-2007, протоколы для лечения опухолей мягких тканей НИИ ДОГ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина. Для пациентов с опухолью печени применялся протокол SIOPEL 4.

Только хирургический метод лечения был применен у 18 пациентов (14,6%) группы низкого риска – это пациенты с нейробластомой, нефробластомой с благоприятными морфологическими вариантами, с генглионейробластомой, с локализованными герминогенноклеточными опухолями и опухолями мягких тканей. Эта группа пациентов перешла под динамическое наблюдение. Хирургический этап лечения, как этап локального контроля в составе комбинированного лечения, проведен у 69 пациентов (56,0%). Программное лечение в виде многокурсовой полихимиотерапии получили 48 пациентов (39%). В случае возникновения реци-

дива, прогрессии опухолевого заболевания на фоне лечения в качестве паллиативного лечения у 3 пациентов (2,4%) применялся этап лучевой терапии на базе специализированных медицинских учреждений.

Органосохраняющее хирургическое лечение было проведено 13 пациентам: 7 пациентов с билатеральной нефробластомой – в объеме резекции почки с опухолью; 1 пациент с нейробластомой почки – в объеме резекции почки с опухолью и 5 пациентов с билатеральной ретинобластомой (брахитерапия-4, гипертермия-1). При проведении органосохраняющего хирургического лечения использовались инновационные технологии, в том числе лазерная хирургия, водоструйная хирургия, плазменная хирургия, термоабляция. Применение современных хирургических методик позволило минимизировать интраоперационную кровопотерю, избежать проведения заместительных гемотрансфузий и послеоперационных осложнений.

Проведение программной, многокурсовой полихимиотерапии требовало интенсивного сопроводительного лечения, в том числе проведения гипергидратационной терапии, парентерального питания, круглосуточного мониторингования. Всего проведено 565 курсов полихимиотерапии. Дозы цитостатиков рассчитывались в соответствии с программными схемами лечения на кг массы тела ребенка. У 7 пациентов начальный этап программной ПХТ был проведен в условиях реанимации, что было обусловлено тяжестью состояния пациентов. У 100% пациентов отмечалась гематологическая токсичность, в том числе в 60% случаев III–IV степени. Тяжелая гематологическая токсичность приблизительно в 30% случаев потребовала проведения заместительной гемотрансфузионной терапии и в 100% применения антибактериальной и антимикотической терапии, в том числе 2–3 препаратами и противогрибковой терапии, подбор которых проводился с учетом бактериологических анализов и чувствительности. В 82% случаев развития агранулоцитоза и фебрильной нейтропении пациентам вводились колониестимулирующие факторы. Плановая деконтаминация, посиндромное лечение проводилось у всех пациентов на этапе цитостатического лечения.

У 5 пациентов лечение было начато в 1-е сутки с момента поступления по жизненным показаниям, с учетом цитологической верификации и рентгенологических данных, уровня онкомаркеров.

Результаты: в настоящее время лечение завершено у 103 пациентов (83,2%). Продолжают специализированную терапию на различных этапах, в том числе противорецидивную 17 пациентов (13,8%). Из наблюдения выбыло 3 пациента (2,4%). В сроке наблюдения от 1 до 60 месяцев живы 70,3%, в том числе 100% пациентов с I стадией опухолевого процесса и 87,9% детей со II стадией процесса. На различных этапах лечения погибло 28 детей (23%). От осложнений на фоне цитостатического лечения (сепсис, полиорганная недостаточность, ДВС синдром и прочие) – 8 пациентов, от генерализации и прогрессии опухолевого процесса – 20 детей, из них 16 пациентов с первично-генерализованными стадиями опухолевого процесса.

Выводы: таким образом, применение мультидисциплинарного подхода к диагностике и специализированному комплексному лечению у детей с солидными злокачественными опухолями 1-го года жизни является высокоэффективным и может успешно применяться на базе многопрофильного медицинского учреждения. Результаты лечения данной категории пациентов напрямую зависят от достижений и научно-технического прогресса в области диагностики, инновационной хирургии, современной программной полихимиотерапии, своевременности и качества оказания помощи. Лечение данной категории пациентов является крайне актуальной и сложной задачей и требует дальнейшего изучения и совершенствования.

Литература

1. Крючко Н.В. Медико-частотные характеристики злокачественных новообразований у детей первого года жизни в Московской области: автореферат дис.... кандидата медицинских наук. Москва, 2011.
2. Reaman G.H., Bleyer W.A. Infant fndadoiescents with cancer. Pizzo P.A., Poplak D. G, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2005; 454–76.
3. Vasilatou-Kosmidis H. Cancer in neonates and infants. Med. Pediatroncol 2003/41 (1); 7–9.
4. Ford A.M., Ridge S.A., Cabrera M.E. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. Nature 1993; 363 (6427), 358–60.
5. Laughlin C.C., Baptiste M.S., Schymura M.J. Maternal and infant brithcharacteristics and hepatoblastoma. Am J Epidemiol 2006; 163 (9); 818–28.
6. Bolande R.P. Models and concepts derived from human teratogenesis and oncogenesis in early life. JHistochemCytochem 1984, 32 (8); 878–84.
7. Bunin G.R. Nongenetic causes of childhood cancer, evidence from international variation, time trends, and factor studies. Toxicol App Parmacol 2004; 199 (2); 91–103.
8. Breslow N., Olshan A., Beckwith J.B., Green D.M. Epidemiology of Wilms tumor. Med Pediatric Oncol 1993, 21 (3), 172–81.
9. Ruyman F.B., Maddux H.R., Ragab A. Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma, an autopsy study of 115 cases. Med PediatrOncol 1988;16 (1), 33–9.
10. Gurney J.G., Ross J.A., Wall D.A. Infant cancer in the U. S./ Histology specific incidence and trends, 1973 to 1992. J PediatrHematolOncol 1997; 19 (%), 428–32.
11. Yang C.P., Hung I.J., Jaing T.H. Cancer in infants, a review of 82 cases. PediatrHematolOncol 2005; 22 (6); 463–81.
12. Rendon-Macias M.S., Mejia-Arangure J.M. Epidemiology of cancer in children under one year of age in Mexici City. Eur JCancer Prev 2005; 14 (2); 85–9.
13. Качанов Д.Ю. Злокачественные новообразования у детей первого года жизни / Д.Ю. Качанов, Г.В. Тамазян, Н.В. Крючко, Ю.В. Добрынина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2010. Т. 9. №1. С. 14–21.
14. Коновалов Д.М. Структура врожденных опухолей у детей. Автореферат дис.... кандидата медицинских наук. Москва, 2004. С. 25.
15. Практическое руководство по детским болезням // Гематология/онкология детского возраста. М.: Медпрактика, 2004. Т. IV. С. 16. Руководство по детской онкологии / под ред. Л.А. Дурнова. М.: 2003.

16. Панферова Р.И., Алексеева О.А., Валентей Л.В. Скрининг нейробластомы у детей (Обзор литературы). Вопросы детской онкологии. Москва, 2010, №2, с. 22–24.
17. Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. М.: Медицина, 1984.
18. Woods W.G., Tuchman M., Robison L.L. A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. Lancet, 1996.; v.348; N 9043; p. 1682–7.
19. Варфоломеева С.Р. Клинико-эпидемиологический и терапевтический контроль злокачественных новообразований у детей и подростков: автореферат дис.... доктора медицинских наук. Москва, 2008.
20. Педиатрия. Национальное руководство. Т 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 941.
21. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W. Developmental pharmacology-drug disposition, action, therapy in infants and children. N Engl J Med 2003; 349 (12); 1157–67.
22. Woods W.S., Leary M., Nesbit M.E. Life-threatening neuropathy and hepatotoxicity in infants during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. Jpediatr 1981; 98; 642–5.
23. Ожегов М.А. Особенности эпидемиологии, диагностики и прогноза злокачественных опухолей у детей первого года жизни. Практическая медицина, 2010, ноябрь 6 (45); с. 44–49.
24. Притыко А.Г., Шароев Т.А., Гончаков Г.В., Прокопьев Г.Г., Симерницкий Б.П. Основные направления деятельности Научно-практического центра медицинской помощи детям по организации лечения детей первого года жизни. Детская больница, 2014; №3 (57); с. 3–9.
25. Kokila Lakho, Helen Sowerbutts. Neonatal tumours Pediatr Surg Int (2010) 26:1159–1168.

Авторы

<i>ШАРОЕВ Тимур Ахмедович</i>	Д.м.н., профессор, детский онколог-хирург, руководитель научного отдела. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620. E-mail: timuronco@mail.ru
<i>ИВАНОВА Надежда Михайловна</i>	Д.м.н., профессор, детский онколог-хирург, руководитель онкологического отдела, заведующий онкологическим отделением. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620
<i>НЕСТЕРОВА Юлия Алексеевна</i>	К.м.н., врач – детский онколог. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620
<i>ПОЛУШКИНА Ольга Борисовна</i>	К.м.н., врач – детский онколог. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620
<i>САВЛАЕВ Казбек Фидарович</i>	К.м.н., детский онколог-хирург, старший научный сотрудник. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620
<i>ПЕТРИЧЕНКО Анна Викторовна</i>	К.м.н., врач ортопед-травматолог, ученый секретарь. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620. E-mail: a.shvarova@rambler.ru

<i>НИШОНОВ Дилмурод Кузибаевич</i>	К.м.н., детский онколог. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620
<i>ПОСТНИКОВА Татьяна Васильевна</i>	Детский онколог. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620
<i>РОХОЕВ Магомед Ахмадулаевич</i>	Детский онколог, научный сотрудник. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620. E-mail: Rokhoev@gmail.com
<i>КОРНЕЕВА Александра Владимировна</i>	Детский онколог, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620
<i>ИШУТИНА Юлия Леонидовна</i>	Врач-неонатолог, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620
<i>ВОРОНА Любовь Дмитриевна</i>	К.м.н., врач-неонатолог, ведущий научный сотрудник научного отдела. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620
<i>КЛИМЧУК Олег Владимирович</i>	К.м.н., врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620

КОРРЕКЦИЯ СКОЛИОЗОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова», г. Москва

Shavyrin I.A.¹, Kudryakov S.A.¹, Kolesov S.V.²

SCOLIOSIS CORRECTION IN PATIENTS WITH INFANTILE CEREBRAL PALSY

¹ St.Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow

² N.N. Priorov National Medical Research Centre of Traumatology and Orthopedics

Резюме

Оперативное лечение сколиозов на фоне детского церебрального паралича осуществляется путем коррекции и полисегментарной фиксации позвоночника и позволяет улучшить баланс туловища, вертикализировать пациента в кресле-каталке, предотвратить последующую прогрессию деформации позвоночника и грудной клетки и улучшить самообслуживание пациентов.

Ключевые слова: оперативное лечение, нейромышечный сколиоз, коррекция и фиксация позвоночника, детский церебральный паралич

Abstract

Surgical treatment of scoliosis in children with cerebral paralysis is done using correction and polysegmented fixation of the spine. It improves the balance of the body, puts a patient in a wheelchair in a vertical position, prevents subsequent progression of the deformity of the spine and chest and improves the patients' self-care.

Key words: surgical treatment, neuromuscular scoliosis, correction and fixation of the spine, cerebral paralysis in children

Детский церебральный паралич – собирательный термин, объединяющий группу непрогрессирующих, но часто меняющихся синдромов моторных нарушений, в основе которых лежат поражения или аномалии головного мозга, которые возникают на ранних стадиях развития ребенка [1, 2].

Сколиозы при ДЦП носят нейромышечный характер, характеризуются расстройством проведения нервного импульса и относятся к нейропатическим деформациям с поражением 1-го мотонейрона [3].

По данным литературы, частота встречаемости сколиозов коррелирует с физиологической формой ДЦП. Самая высокая заболеваемость сколиозом отмечается у пациентов со спастической формой – до 70%. С дискинетической формой частота сколиоза составляет 16–39% случаев, в 6–50% деформации

регистрируются у детей с атонически-астатической и смешанными формами, однако оперативная коррекция паралитического сколиоза показана в среднем у 7–9% пациентов с ДЦП.

Деформации позвоночника при детском церебральном параличе, по сравнению с идиопатическим сколиозом, имеют более раннее время возникновения, выраженную декомпенсацию туловища у пациентов с осевой нагрузкой на позвоночник (ходячих, сидячих), а также продолженную прогрессию после окончания костного роста и меньшую чувствительность к консервативным методам лечения. Сколиоз у больных ДЦП приводит к затруднениям при сидении, вызывает боли в пояснице и ребрах на вогнутой стороне деформации, которые у ряда пациентов упираются в подвздошную кость.

Сколиотическая деформация грудной клетки сопровождается снижением дыхательного объема и провоцирует более частую заболеваемость бронхитами и пневмонией [4]. В патогенезе развития деформации позвоночника при ДЦП важную роль играют асимметричный сниженный тонус, нарушенная иннервация паравертебральной мускулатуры. Особенности патогенеза нейромышечной деформации при ДЦП обуславливают продолженную прогрессию деформации у подростков с законченным ростом и, в отличие от идиопатического сколиоза, делает прогрессию неминуемой при достижении угла 20–25 град по Коббу.

При консервативном лечении корригирующие корсеты используются в большей степени с целью стабилизации и замедления прогрессирования деформации, улучшения баланса туловища и уменьшения перекоса таза. Коррекции деформации в жестком корсете, которой добиваются при диспластическом сколиозе, у пациентов данной группы достичь не удастся из-за тяжелого психосоматического статуса пациентов с нейромышечными деформациями позвоночника.

Раннее корсетирование актуально у этих пациентов – оно позволяет предотвратить значительную прогрессию в детском возрасте, однако к наступлению половой зрелости и второму пику роста хирургическая стабилизация становится необходимой [5].

Описаны 2 типа сколиозов у пациентов с ДЦП. Первый схож с идиопатическим – характерен для больных с менее выраженным неврологическим дефицитом (моноплегией и гемиплегией), второй встречается у пациентов с грубыми неврологическими расстройствами, передвигающимися на инвалидном кресле, и представляет собой грубые протяженные S-образные деформации с перекосом таза. При S-образной форме дуги баланс туловища, как правило, компенсирован.

Для нейромышечного сколиоза на фоне ДЦП наиболее характерно S-образное искривление (тотальный сколиоз) груднопоясничного отдела, сопровождающееся перекосом таза. Нарушенный фронтальный баланс туловища вызывает неравное распределение веса на седалищные бугры таза во время сидения, что впоследствии приводит к появлению стойкого болевого синдрома и даже пролежней в этой области (проекция седалищного бугра с выпуклой стороны паралитической деформации).

Рентгенологическое исследование пациентов с деформациями позвоночника на фоне ДЦП вклю-

чает спондилограммы с боковыми наклонами (если позволяет состояние больного) и тракционным тестом по оси позвоночника, что дает возможность определить мобильность дуги деформации. По рентгенограммам в положении сидя (стоя) определяется величина наклона таза, что также необходимо для проведения предоперационного планирования. Величина перекоса таза более 20 град является показанием к проведению пельвик-фиксации.

У пациентов с деформациями позвоночника на фоне ДЦП при планировании оперативного вмешательства необходима оценка легочной функции, которая, как правило, снижена у данной группы больных. При снижении ЖЕЛ более чем на 30% имеются показания к продолженной ИВЛ в послеоперационном периоде сроком 24–36 часов [6, 7].

Пациенты с сопутствующей эпилепсией постоянно получают антикоэвулсанты, усиливающие интраоперационную и послеоперационную кровопотерю. Для профилактики анемии используются предоперационная гемостимулирующая ферротерапия, тщательный гемостаз и использование кровосберегающих технологий (Cell Saver).

Помимо влияния на гемокоагуляцию у противоэпилептических препаратов описаны побочные эффекты в виде остеопении и остеопороза, что также делает обоснованным использование полисегментарной фиксации позвоночного столба с использованием как можно большего количества блоков фиксации, равномерно распределяющих нагрузку на систему металлоимплантант–позвоночник [8].

Показаниями для оперативной коррекции сколиозов на фоне детского церебрального паралича являются [9, 10, 11]:

- угол деформации 50 градусов по Коббу и более;
- рентгенологически подтвержденная прогрессия дуги более чем на 10 град в год при неэффективности либо невозможности использования корригирующих корсетов;
- выраженный сагиттальный/фронтальный дисбаланс туловища, значительный перекос таза (>20 град), затрудняющий передвижение пациента при ходьбе либо в кресле-каталке;
- наличие нарушений со стороны сердечно-легочной системы вследствие деформации позвоночника и грудной клетки.

Основными целями хирургической коррекции сколиоза при ДЦП являются: выравнивание оси туловища во фронтальной и сагиттальной плоско-

стях и устранение перекаса таза (позвоночно-тазовая компенсация), предотвращение последующей прогрессии деформации позвоночника и грудной клетки, улучшение осанки при сидении в инвалидном кресле-каталке, предотвращение образования пролежней в области ягодиц [12].

При хирургической коррекции сколиоза у больных ДЦП вентральный подход используется при ригидных деформациях для проведения релиза межпозвонковых структур. У пациентов с неоконченным костным ростом (Risser<3) при вентральном подходе проводится дискэпифизэктомия на выпуклой стороне деформации, что является профилактикой развития псевдоартрозов и феномена коленчатого вала.

Вентральная коррекция деформации проводится с целью фиксации позвонков с отсутствующими задними элементами, как предшествующий этап перед дорсальным подходом.

Е. Luque (1977) впервые внедрил в практику методику полисегментарной фиксации позвоночника при помощи субламинарной проволоки, позволяющей уменьшить нагрузку на задние элементы фиксируемых позвонков, проводить коррекцию деформации с удовлетворительной начальной стабильностью системы, уменьшая риск псевдоартроза [13, 14].

На сегодняшний день широко используются различные системы для коррекции и фиксации позвоночника: крюковые, винтовые, гибридные. Оптимальными являются винтовые системы (all screw spine fixation) либо гибридные системы с использованием винтов в нижнем полюсе конструкции (поясничные, крестцовые позвонки, кости таза), крюков в верхнем полюсе, субламинарной проволоки в области сколиотической дуги.

Типичный протяженный С-образный груднопоясничный сколиоз с перекасом таза подразумевает многоуровневую фиксацию от верхнегрудных позвонков до гребней подвздошных костей в условиях интраоперационной галотракции.

В случаях грубой, ригидной дуги первым этапом проводится передняя мобилизация позвоночника: дискэктомия с иссечением передней и задней продольных связок, последующая галотракция (через прикроватный блок в положении лежа, либо с использованием кресла-каталки, оборудованной устройством для галовытяжения (рис. 1).

Передний и задний спондилодез (360°), проводимый в результате двухэтапного лечения, минимизирует риск псевдоартроза, формирование «коленчатого вала» и рецидива деформации [15, 16].

При дорсальном доступе выполняется задняя мобилизация позвоночника за счет обширных фасетэктомий, иссечения желтой связки (остеотомия по Смит-Петерсону), что позволяет достаточно мобилизовать позвоночник. Остеотомия по Смит-Петерсону (рис. 2) обладает высокой эффективностью и существенно повышает мобильность позвоночника, а соответственно и уровень достигаемой коррекции. Данный вид остеотомии возможно дополнять остеотомией 3–7-го ребер на вогнутой стороне деформации с выполнением элевационной торакопластики.

При дорсальном подходе фиксируется максимально большее количество сегментов, что позволяет распределить нагрузку на большее количество узловых элементов и повышает стабильность системы в целом. Дорсальный этап завершается декортикацией задних элементов с выполнением заднего спондилодеза (ауто-аллокостью). У пациентов с большим потенциалом продолженного роста скелета (Risser<2) задний спондилодез не проводится, а монтаж металлоконструкции осуществляется с перспективой этапных удлинений.

В послеоперационном периоде пациенты в течение 24–48 часов находятся в отделении реанимации до стабилизации общего состояния, где им проводится восстановление гемодинамики, водно-электролитного баланса, а также адекватная аналгезия.

По данным литературы, для нейрогенных сколиозов на фоне ДЦП послеоперационные осложнения схожи с таковыми при диспластическом сколиозе, однако наиболее распространены следующие: дыхательные нарушения, раневая инфекция и формирование псевдоартроза костного блока.

Дыхательные осложнения включают плевральный выпот, пневмонию, ателектаз. В послеоперационном периоде вероятность развития дыхательной недостаточности и инфекции нижних дыхательных путей встречается чаще, чем у пациентов с идиопатическим сколиозом [17].

Из факторов риска, приводящих к респираторным осложнениям, выделяется сниженный кашлевой рефлекс, анатомические нарушения трехлобного бронхального дерева а также несостоятельный кашлевой механизм, обусловленный неполноценностью дыхательной мускулатуры. Гастро-эзофагальный рефлюкс и плохо скоординированный механизм глотания в анамнезе также являются факторами риска в развитии легочных осложнений и повышают потребность к продолженной ИВЛ



Рис. 1. Кресло-каталка с устройством для галовытяжения (слева внешний вид пациента до вытяжения, справа – в процессе галотракции)

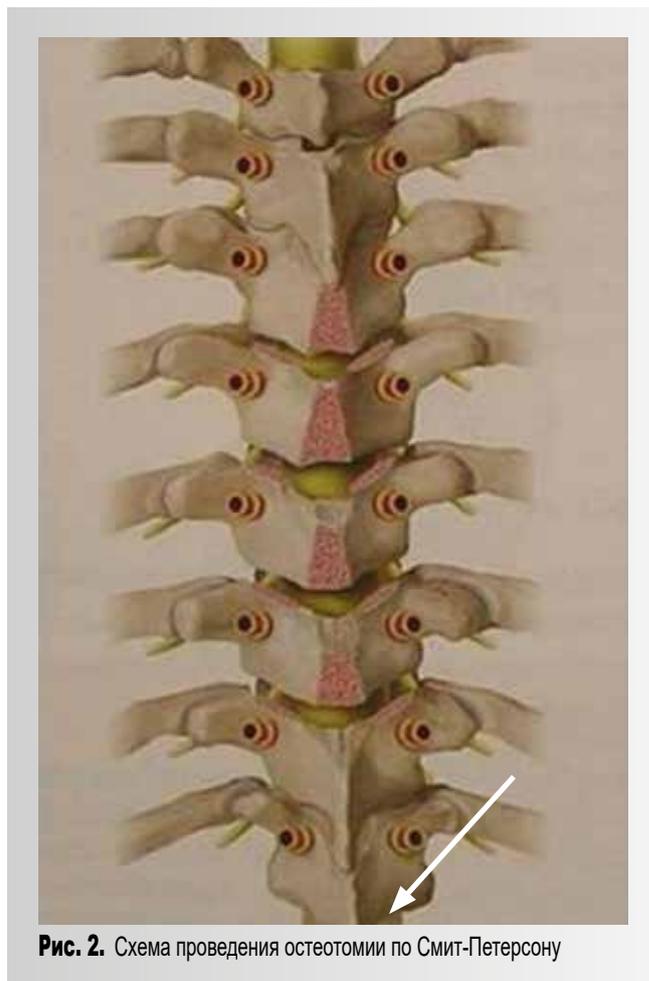


Рис. 2. Схема проведения остеотомии по Смит-Петерсону

(24–36 часов после операции) либо респираторной поддержки в отделении реанимации.

Кормление должно быть начато насколько возможно раньше и, как правило, осуществляется посредством гастро-назального зонда. Полноценное сбалансированное питание в раннем послеоперационном периоде является профилактикой плохого заживления послеоперационной раны и присоединения урологической инфекции. Неудовлетворительный алиментарный статус пациентов с ДЦП (проблемы с потреблением и усваиванием пищи) предрасполагает к замедленному заживлению послеоперационной раны и плохой иммунологической реакции на инфекцию. При значениях сывороточного альбумина менее 35 г/л и лимфоцитов периферической крови менее $1.2 \cdot 10^9$ /л хирургическое вмешательство должно быть отложено до нормализации данных показателей.

Наличие зонда в желудке является профилактикой аспирационной пневмонии и позволяет организовать оптимальное питание в раннем послеоперационном периоде, способствуя нормальному заживлению послеоперационной раны [18, 19].

В послеоперационном периоде важным моментом является ранняя, насколько это возможно, акти-

вация и возвращение больных к предоперационному функциональному состоянию.

Клинический пример

Пациентка Т., 15 лет, с диагнозом: детский церебральный паралич, гемиплегическая форма, нейромышечный грудно-поясничный левосторонний сколиоз 4 ст. Наблюдалась с диагнозом ДЦП с рождения. Деформация позвоночника отмечена с 10-летнего возраста, наибольшее прогрессирование с 13 до 14 лет. При поступлении отмечался спастический гемипарез, задержка психического и речевого развития.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на наличие деформации позвоночника и грудной клетки, боли, быструю утомляемость мышц спины. Пациентка передвигается, прихрамывая на правую ногу, испытывала дискомфорт из-за фронтального дисбаланса – ось туловища смещена влево (рис. 3).

По данным рентгенографии позвоночника угол сколиотической деформации составлял 75 град, перекося

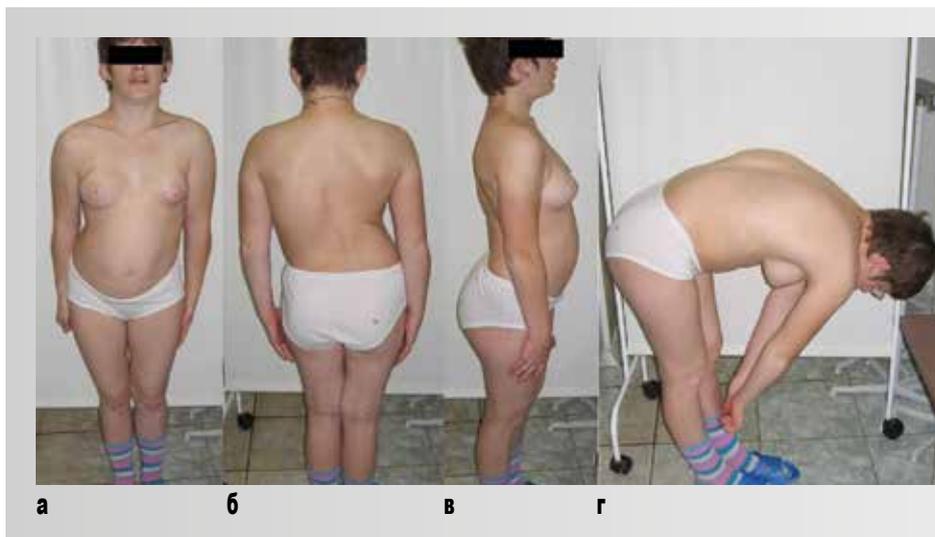


Рис. 3. Пациентка Т., 15 лет. Внешний вид пациентки при поступлении (а – вид спереди, б – вид сзади, в – вид сбоку, г – вид сбоку в наклоне)

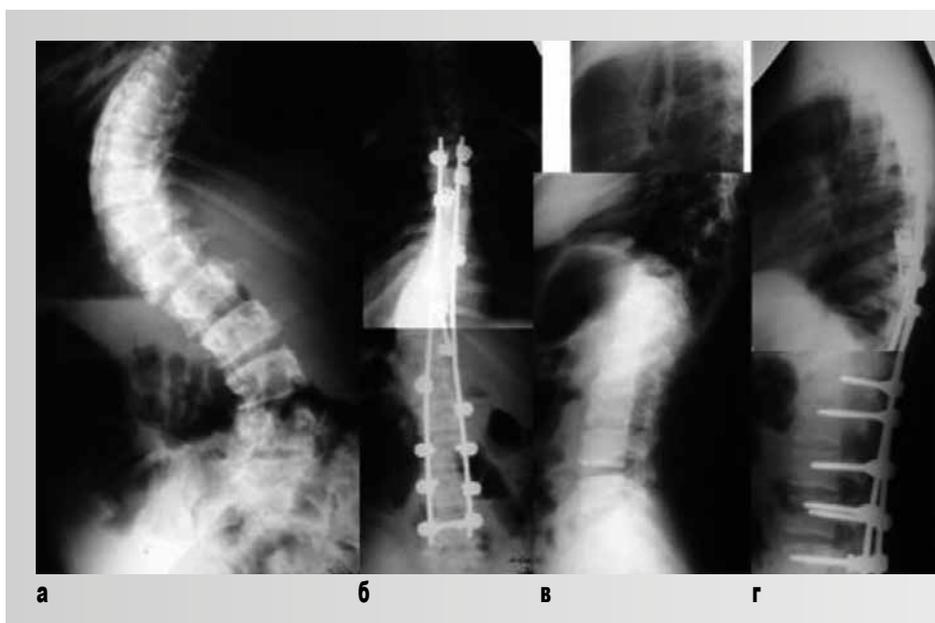


Рис. 4. Пациентка Т., 15 лет. Рентгенограммы позвоночника до и после лечения (а, в – фас+бок до оперативного лечения; б, г – фас+бок после операции)



Рис. 5. Пациентка Т., 15 лет. Внешний вид до и через 5 лет после оперативного лечения (а, в, д – спереди, сзади, сбоку до лечения; б, г, е – спереди, сзади, сбоку после лечения)

таза не отмечалось. При тракционном тесте деформация относительно мобильна, корригируется на 35%.

Пациентке проведено оперативное вмешательство: дорсальная коррекция и фиксация позвоночника гибридной металлоконструкцией Th3-L5, задний спондилодез. После субпериостального скелетирования паравертебральных мышц установлены транспедикулярные винты в поясничном отделе, педулярные и ламинарные крюки в грудном отделе. Производилась задняя мобилизация позвоночника: остеотомия по Смит-Петерсону на 6 уровнях (SPO – резекция остистых, суставных отростков, корригирующая ламинотомия, иссечение желтой связки). После достижения удовлетворительной мобильности проведена коррекция и фиксация позвоночника, задний спондилодез.

Продолжительность операции – 4 часа 30 минут, интраоперационная кровопотеря – 550 мл. Коррекция сколиотической деформации составила с 75 до 35 градусов, достигнут баланс туловища.

Пациентка активирована на 3-и сутки после вмешательства, отмечено устранение дисбаланса туловища, коррекция сколиотической деформации. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 12-е сутки. В отдаленном послеоперационном периоде при контрольном осмотре через 5 лет боли в спине не беспокоят, ось туловища правильная (рис. 5). По данным рентгенограмм металлоконструкция стабильна, потери коррекции не отмечено, родители и пациентка довольны результатами лечения.

Недавние исследования качества жизни пациентов с ДЦП до и после оперативного лечения сколиоза

за продемонстрировали положительное воздействие результатов хирургии деформаций позвоночника у этой тяжелой группы больных [20].

Большинство родителей (95,8%) и сиделок (84,3%) пациентов с ДЦП, которые подвергались опросу, полагают, что результаты оперативной коррекции сколиоза перекрывают возможный интра- и постоперационный риск и хирургические осложнения [21].

Сколиоз – распространенное заболевание у пациентов с ДЦП и коррелирует со степенью неврологических изменений. Деформация позвоночника вызывает болевой синдром и дисбаланс туловища, что затрудняет ходьбу и перемещение на сидячем кресле-каталке, а также самообслуживание больных.

Хирургическая коррекция деформации – единственно эффективный способ устранения деформации позвоночника и перекоса таза с восстановлением фронтального и сагиттального баланса туловища. Проведение оперативных вмешательств по устранению сколиозов у больных ДЦП осложняется наличием большого количества сопутствующей патологии, связано со значительным риском послеоперационных осложнений и проводится в специализированных центрах с соответствующей медицинской поддержкой.

Больные этой группы нуждаются в более внимательном и длительном послеоперационном уходе родителей и сиделок, которые должны осознавать риски, связанные с хирургией и ожидаемой выгодой, обусловленной улучшением дыхательной, локомоторной функции и самообслуживания пациентов.

Литература

1. Хольц Р. Помощь детям с церебральным параличом. 2007.
2. Herring J.A. Disorders of the brain. In: Herring J.A., editor // Tachjian's Pediatric Orthopaedics. Philadelphia: WB Saunders; 2002, pp. 1121–248.
3. Hsu J.D. Skeletal changes in children with neuromuscular disorders // Prog Clin Biol Res. 1982;101:553–557.
4. Kalen V., Conklin M.M., Sherman F.C. Untreated scoliosis in severe cerebral palsy // J Pediatr Orthop. 1992;12:337–40.
5. Sarwark J., Sarwahi V. New strategies and decision making in the management of neuromuscular scoliosis // Orthop Clin North Am. Oct 2007;38 (4):485–96.
6. Canavese F., Gupta S., Krajbich J.I., Emara K.M. Vacuum-assisted closure for deep infection after spinal instrumentation for scoliosis // J Bone Joint Surg Br. Mar 2008;90 (3):377–81.
7. Mohamad F., Parent S., Pawelek J., Marks M., Bastrom T., Faro F. et al. Perioperative complications after surgical correction in neuromuscular scoliosis // J Pediatr Orthop. Jun 2007;27 (4):392–7.
8. Tsirikos A.I., Spielmann P. Spinal deformity in paediatric patient with cerebral palsy // Curr Orthop Relat Res. 2007;21:122–34.

9. Barsdorf A.I., Sproule D.M., Kaufmann P. Scoliosis surgery in children with neuromuscular disease: findings from the US National Inpatient Sample, 1997 to 2003 // Arch Neurol. Feb 2010;67 (2):231–5.
10. Lonstein J.E., Akbarnia A. Operative treatment of spinal deformities in patients with cerebral palsy or mental retardation. An analysis of one hundred and seven cases // J Bone Joint Surg Am. 1983;65:43–55.
11. McCarthy R.E. Management of neuromuscular scoliosis // Orthop Clin North Am. 1999;30:435–49.
12. Banta J.V., Drummond D.S., Ferguson R.L. The treatment of neuromuscular scoliosis // Instr Course Lect. 1999;48:551–61.
13. Luque E.R. Segmental spinal instrumentation for correction of scoliosis // Clin Orthop Relat Res. 1982;163:192–8.
14. Swank S.M., Cohen D.S., Brown J.C. Spine fusion in cerebral palsy with L-rod segmental spinal instrumentation. A comparison of single and two-stage combined approach with Zielke instrumentation // Spine. 1989;12:750–9.
15. Comstock C.P., Leach J., Wenger D.R. Scoliosis in total-body- involvement cerebral palsy. Analysis of surgical treatment and patient and caregiver satisfaction // Spine. 1998;23:1412–24.
16. Rinsky L.A. Surgery of spinal deformity in cerebral palsy. Twelve years in the evolution of scoliosis management // Clin Orthop Relat Res. 1990;253:100–9.
17. Anderson P.R., Puno M.R., Lovell S.L., Swayze C.R. Postoperative respiratory complications in non-idiopathic scoliosis // Acta Anaesthesiol Scand. 1985;29:186–92.
18. Brown J.C., Swank S., Specht L. Combined anterior and posterior spine fusion in cerebral palsy // Spine. 1982;7:570–3.
19. Winter S. Preoperative assessment of the child with neuromuscular scoliosis // Orthop Clin North Am. 1994;25:239–45.
20. Tsirikos A.I., Lipton G., Chang W.N., Dabney K.W., Miller F. Surgical correction of scoliosis in pediatric patients with cerebral palsy using the Unit rod instrumentation // Spine. 2008;33:1133–40.
21. Tsirikos A.I., Chang W.N., Dabney K.W., Miller F. Comparison of parents' and caregivers' satisfaction after spinal fusion in children with cerebral palsy // J Pediatr Orthop. 2004;24:54–8.

Авторы

<p>ШАВЫРИН Илья Александрович</p>	<p>К.м.н., ведущий научный сотрудник группы вертебологии и ортопедии ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы», г. Москва, Авиаторов, 38. E-mail: shailya@yandex.ru</p>
<p>КУДРЯКОВ Степан Анатольевич</p>	<p>К.м.н., врач травматолог-ортопед группы вертебологии и ортопедии ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы», г. Москва, Авиаторов, 38</p>
<p>КОЛЕСОВ Сергей Васильевич</p>	<p>Д.м.н., профессор, «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова», г. Москва, Приорова, 10</p>

Абрамов А.А., Притыко А.Г., Неудахин Е.В., Иванова Н.М., Мещерякова Т.И., Лукаш Е.Н.

РОЛЬ микроРНК В РАЗВИТИИ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы»

Abramov A.A., Prityko A.G., Neudakhin E.V., Ivanova N.M., Mescheryakova T.I., Lukash E.N.

ROLE OF microRNA IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROGENIC DISTURBANCES IN CHILDREN WITH SOLID TUMORS

St.Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow

Атеросклероз – естественный возрастной процесс, который начинается в детстве и которого не миновать никому.

Давыдовский И.В., 1969

Atherosclerosis is a natural age process that starts in the childhood and can't be prevented

Davydovsky I.V., 1969

Резюме

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения атеросклероза, многие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения (особенно у детей) не решены до настоящего времени. В последнее время большое внимание уделяется молекулярно-генетическим исследованиям. При этом особый интерес вызывает изучение роли малых некодирующих РНК, в частности микроРНК, среди которых выделяются про- и антиатерогенные типы, что позволяет с позиции альтернативного взаимодействия рассматривать их патогенетическую и диагностическую значимость, а также возможность использования (в перспективе) для оценки эффективности проводимой терапии у детей.

Ключевые слова: дети, атеросклероз, солидные опухоли, микроРНК, про- и антиатерогенные типы микроРНК

Abstract

In spite of the fact that atherosclerosis has been studied for over hundred years, many issues of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment (especially in children) are not solved yet. A lot of attention has been given to molecular and genetic studies. The role of small non-coding RNAs and pro- and antiatherogenic types of microRNAs in particular are of peculiar interest. This helps to consider their pathogenic and diagnostic value from the point of alternative interrelation and the possibility to use them (in the long term) to evaluate the effectiveness of the therapy conducted in children.

Key words: children, atherosclerosis, solid tumors, microRNA, pro- and antiatherogenic types of microRNAs

Введение

Атеросклероз и сопутствующие клинические осложнения, такие как инфаркт миокарда, инсульт и заболевания периферических артерий, являются основной причиной заболеваемости и смертности. В формировании атеросклеротических поврежде-

ний вовлечен большой спектр клеток разных типов и медиаторов воспаления. В последнее время большое внимание уделяется роли микроРНК в процессе формирования атеросклероза. В ряде исследований показана важная роль микроРНК в регуляции ключевых сигнальных путей и липидного гомеоста-

за, которые контролируют баланс прогрессии и регрессии атеросклеротических бляшек.

Патогенез образования атеросклеротических повреждений до сих пор полностью не изучен. Известно, что в этот процесс вовлечено множество компонентов. Исследование роли микроРНК очень перспективно, так как имеется возможность анализировать количество микроРНК в крови. Это повышает потенциал их использования в качестве биомаркеров для диагностики, прогноза и оценки ответа на терапию. Кроме того, последние разработки показывают, что микроРНК могут быть использованы и как терапевтическая мишень.

МикроРНК – малые (18–24 нуклеотидов), одноцепочечные некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, влияя на образование белка путем блокирования трансляции мРНК и стимуляции ее деградации. В такую регуляцию вовлечены от 60 до 80% генов. Одна микроРНК регулирует 10–20 генов.

Важное значение для клеточной физиологии имеет гомеостаз холестерина. Изменение уровня клеточного и системного холестерина связано с метаболическими заболеваниями. Открытие микроРНК, которые контролируют липопротеины высокой и низкой плотности, значительно расширило понимание регуляции плазменных уровней липопротеинов. Так, микроРНК-122 вовлечена в метаболизм липопротеинов [1]. Основная роль микроРНК-122, по-видимому, связана с экспрессией конкретных генов гепатоцитов, а не со специфическим нацеливанием на пути липидного обмена [1, 2]. МикроРНК-223 и микроРНК-27b участвуют в регулировании генов холестерина и метаболизма липопротеинов [2]. МикроРНК-223 подавляет гены, участвующие в биосинтезе холестерина (HMGs1, SC4MOL) и поглощении ЛПВП (SRB1). МикроРНК-27b является холестеринреагирующей печеночной микроРНК, которая подавляет активность нескольких ферментов (PPARG): митохондриальную глицерол-3-фосфат-ацилтрансферазу [GPAM], ангиопэтин 3 [ANGPTL3] и N-ацетилазу/N-сульфотрансферазу [NDST1]), участвующих в метаболизме липидов и липопротеинов [3]. МикроРНК-30С действует на производство апоВ-содержащих липопротеинов (ЛПОНП и ЛПНП). Избыточная экспрессия микроРНК-30С у мышей уменьшает сборку и секрецию апоВ-липидопротеинов, приводит к снижению в плазме уровней общего холестерина и ЛПНП. Кроме того, исследования у апоЕ-дефицитных (APOE – / –) мышей пока-

зали, что суперэкспрессия микроРНК-30С смягчает атеросклероз, не вызывая стеатоз [2, 4].

Два недавних исследования идентифицировали микроРНК-148а в качестве отрицательного регулятора экспрессии рецепторов ЛПНП и показали, что ингибирование микроРНК-148а у мышей может увеличить клиренс циркулирующего ЛПНП и снижение в плазме уровней ЛПНП [2]. Кроме того, на рецепторы ЛПНП нацелены: MIR-128–1, микроРНК-130b и микроРНК-301b [5]. При ингибировании микроРНК-128–1 заблокированными антисмысловыми олигонуклеотидами в печени отмечается увеличение экспрессии ЛПНП-рецепторов и клиренса ЛПНП у мышей. Кроме того, MIR-148а и MIR-128–1 ориентированы на дополнительные гены, вовлеченные в липидный и энергетический метаболизм: MIR-148а – на АТФ-связывающий транспортер А1 [ABCA1], 5'аденозинмонофосфата-активированный протеин α1 – киназы [AMPKα1], карнитин палмитойлтрансферазу 1а [CPT1а] и соль-индуцируемую киназу 1 [SIK1]; микроРНК-128–1 на ABCA1, Sirtuin 1 [SIRT1] и субстрат инсулинового рецептора 1. Предполагается важная роль этих микроРНК в регуляции метаболических путей [6].

МикроРНК также участвуют в регуляции ЛПВП и выведении холестерина. Эти пути контролируют уровни ЛПВП в плазме и обратный транспорт холестерина, благодаря которому избыток холестерина удаляется в печень для выведения. АТФ-связывающий транспортер, ABCA1, играет центральную роль в этих процессах, контролируя отток холестерина через клеточную мембрану [6]. Циркулирующие уровни ЛПВП также регулируются через рецептор В1, который является мишенью MIR-223, микроРНК-455-5p, микроРНК-96, микроРНК-185 и микроРНК-125а. Тем не менее только воздействие на микроРНК-223 показало изменение уровней ЛПВП [2, 7].

Многие микроРНК были идентифицированы как нацеленные на ABCA1, в том числе MIR-33, микроРНК-758, микроРНК-26, микроРНК-106, микроРНК-144, а также вышеупомянутые микроРНК-128–1 и микроРНК-148а. Ингибирование MIR-33, микроРНК-144, микроРНК-128–1 и микроРНК-148а приводит к увеличению концентрации в плазме ЛПВП у мышей или обезьян [7, 8].

MIR-33а и микроРНК-33b являются интронными микроРНК, которые коэкспрессируются с их генами (SREBF2 и SREBF1). Последние кодируют факторы транскрипции, регулирующие уровень холестерина. Ингибирование MIR-33 с использованием мо-

дифицированных антисмысловых или заблокированных олигонуклеотидов увеличивает экспрессию ABCA1 в печени, в результате чего плазменные уровни ЛПВП у мышей и обезьян уменьшаются на 40–50%, что вызывает повышение транспорта холестерина из макрофагов в плазму, печень и кал (на 80%). Это увеличение обратного транспорта холестерина, скорее всего, совокупный эффект дерепрессии ABCA1 и дополнительных целей микроРНК-33a / MIR-33b, таких как Abcb11 и Atp8b1, которые способствуют экскреции холестерина в желчь [9].

Гиперлипидемия предрасполагает к возникновению атеросклеротических повреждений. Несколько микроРНК участвуют в ее коррекции. Это такие, как MIR-17-3p (мишени внутриклеточный адгезивной молекулы-1) и микроРНК-31 (мишени E-селектина). Тем не менее функциональная роль обоих этих микроРНК в экспериментальном атеросклерозе остается неизвестной [9].

Исследования на мышах и людях установили важную роль MIR-181b в качестве ингибитора эндотелиальных воспалительных реакций путем блокирования сигналов NF-κB как при острой (например, сепсис), так и при хронической (например, атеросклероз) болезни сосудов. MIR-181b ингибирует NF-κB-сигнализацию в эндотелиальных клетках (но не в лейкоцитах) путем ориентации импортина-α³ – белка, важного для NF-κB-цитоплазматической ядерной транслокации [10]. Следует отметить, что антиатеросклеротические эффекты микроРНК-181b независимы от каких-либо изменений липидных профилей. Ряд провоспалительных стимулов (например, фактор некроза опухоли [TNF-α], липополисахариды) уменьшают экспрессию микроРНК-181b в эндотелиальных клетках [10]. В естественных условиях экспрессия микроРНК-181b снижается на 53% в сосудистом эндотелии и на 40% в плазме крови мышей после 4-недельной диеты с высоким содержанием холестерина у ApoE – / – мышей. По-видимому, потеря гомеостатического контроля MIR-181b может предрасполагать к воспалению в стенке сосуда. Экспрессия микроРНК-181b снижается в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца. В совокупности эти результаты дают убедительные доказательства того, что микроРНК является важным регулятором передачи сигналов NF-κB в эндотелии сосудов в ответ на различные стимулы. Это открывает новые возможности для противовоспалительной терапии [10].

MIR-146a является цитокин-реакторной микроРНК, которая играет атеропротективную роль в стенке сосуда [11]. Избыточная экспрессия MIR-146a ингибируется цитокинами, которые принимают участие в механизме отрицательной обратной связи, чтобы ограничить воспалительную сигнализацию. Экспрессия микроРНК-146a увеличивается в атеросклеротических бляшках человека и мыши. МикроРНК-146a подавляет индукцию молекул адгезии путем ориентации адаптерных белков ФНО-α-рецепторассоциированного фактора 6 и интерлейкина 1, ассоциированного с рецептором киназы 1 или 2 (irak1/2) [11]. В отличие от более селективной ингибирующей роли Mir-181b на сигнализацию NF-κB, микроРНК-146a ингибирует передачу сигналов NF-κB. Конкретные подмножества клеток (например, Ёcs или лейкоциты) и механизмы (например, NF-κB-зависимая или NF-κB-независимая), с помощью которых микроРНК-146a представляет эти эффекты при экспериментальном атеросклерозе, потребуют дополнительного изучения. Однако, учитывая противовоспалительную роль микроРНК-146a в регуляции ряда иммунных клеток (макрофагов, дендритных клеток [ДК] и Т-клеток), она может участвовать в более широком спектре процессов, чтобы ограничить воспалительные стимулы. Тем не менее микроРНК-146 является еще одной важной цитокин-отзывчивой микроРНК, которая может ослабить воспаление эндотелиальных клеток по механизму отрицательной обратной связи [11].

MIR-126 является одной из наиболее сильно экспрессированных микроРНК в эндотелиальных клетках. Она участвует в регуляции воспаления и ангиогенеза [12]. MIR-126 является посредником увеличения клеток сосудистой гладкой мускулатуры путем блокирования генов (FOXO3 и др.). МикроРНК-126 ингибирует образование неоинтимы мышечных сонных артерий, вызванное прекращением кровотока [12].

Открытие возможности передачи микроРНК из одних клеток в другие при помощи экзосом позволяет определять механизмы синхронизации процессов, вовлеченных в развитие атеросклероза, например, в ответ на L-поток или избыточную экспрессию гена KLF2 в эндотелиальных клетках. Экзосомы, содержащие MIR-143 и MIR-145, экспрессируются и передают атеропротективные свойства в соседние гладкомышечные клетки [13]. Внутривенная доставка этих внеклеточных везикул также блокирует прогрессирование атеросклеротического поражения MIR-143/145-зависимым образом. Ми-

кроРНК-143 / микроРНК-145 активнее экспрессируются в гладкомышечных клетках по сравнению с эндотелиальными [13].

В настоящее время исследуется патогенетическая роль таких механочувствительных микроРНК, как MIR-10a, MIR-663 и микроРНК-155, которые были идентифицированы с использованием различных профилирующих подходов [14]. Однако их функциональная роль в регуляции экспериментального атеросклероза у мышей еще не была подтверждена или остается неясной. Экспрессия микроРНК-10a в эксперименте была значительно уменьшена в атерочувствительных регионах. Гиперэкспрессия микроРНК-10a ингибирует каноническую передачу сигналов NF-κB в эндотелиальных клетках [14]. МикроРНК-10b участвует в развитии опухолевой инвазии и метастазировании. Доставка микроРНК-10-имитаторов может потребовать их тщательного изучения для терапевтического эффекта. МикроРНК-663 была идентифицирована с помощью оценки D-индуцированного потока в эндотелиальных клетках. D-поток снижал экспрессию гена XRN1 в сонной артерии мыши и в дуге аорты, а также значительно увеличивал экспрессию MIR-663 и MIR-712, предлагая еще один уровень регуляции и терапевтической модуляции атипичных механочувствительных микроРНК в сосудистом эндотелии [14, 15]. МикроРНК-155 при L-индуцированном потоке увеличивается в эндотелиальных клетках грудной аорты больше, чем в нижней дуге аорты. Механистические исследования показывают, что микроРНК-155 может связываться как с противовоспалительными мишенями (например, с эндотелиальной синтазой окиси азота), так и с провоспалительными (например, с миозином легкой цепи киназы, RhoA, SOCS-1 и Vcl6) [15]. Исследования роли микроРНК-155 в экспериментальном атеросклерозе у мышей выделили как про-, так и антиатеросклеротические ее эффекты в зависимости от воздействия [15]. При этом доставка микроРНК-155 в естественных условиях снижает образование атеросклеротического поражения, что может быть связано с блокированием гена MAP3K10 [15]. Действие микроРНК-155 также направлено против легкой цепи миозина киназы в эндотелиальных клетках и легкой цепи миозина киназы у ApoE^{-/-} мышей, что уменьшает атеросклероз путем улучшения эндотелиальной барьерной функции и миграции моноцитов. Эндотелиально-производную MIR-155 можно рассматривать как потенциально за-

щитную микроРНК в стенке сосуда. В соответствии с этой гипотезой экспрессия микроРНК-155 значительно выше в грудной аорте и области, связанной с однонаправленным напряжением сдвига, чем в нижней части кривизны дуги аорты и области, связанной с низким напряжением сдвига [15].

Одним из самых ранних патогенных событий в патогенезе атеросклероза является привлечение моноцитов из кровотока в стенки артерии при развитии эндотелиальной дисфункции и удержании липопротеинов. МикроРНК может воздействовать на каждый из ключевых процессов фагоцитоза и влиять на развитие атеросклероза [16]. Макрофаги поддерживают гомеостаз холестерина за счет баланса между поглощением холестерина, эндогенного синтеза, этерификации/гидролиза и его выведения. Многие микроРНК участвуют в регуляции метаболизма холестерина в макрофагах. МикроРНК-27a/б может регулировать уровень гомеостаза холестерина путем ориентации генов, участвующих в этерификации холестерина (ACAT1), его поглощении (ЛПНП и CD36) и выведении (ABCA1) [16]. МикроРНК-125a-5p и микроРНК-146a влияют на поглощение липидов и высвобождение цитокинов в окисленных ЛПНП-стимулированных макрофагах, в частности, путем ориентации генов оксистеролов, связывающих белок и TLR4 [17]. МикроРНК-155 может также регулировать образование макрофагальных пенистых клеток путем воздействия на транскрипционный репрессор HMG, который негативно влияет на ингибирующий фактор макрофага, а также белок, повышающий поглощение окисленного ЛПНП макрофагами. Кроме того, многочисленные микроРНК (в том числе микроРНК-758) способствуют образованию пенистых клеток путем ингибирования выведения холестерина через ABCA1 [17].

В ответ на сигналы микроокружения макрофаги могут инициировать различные программы активации, в том числе классический провоспалительный фенотип (так называемый M1) и в качестве альтернативы – активированный M2- фенотип, связанный с противовоспалительным профилем [18]. МикроРНК-33, которая играет центральную роль в регуляции выведения холестерина, также регулирует и клеточный метаболизм макрофагов [18]. Ингибирование MIR-33 метаболически перепрограммирует макрофаги фенотипа M2, участвующие в разрешении воспаления и восстановления тканей, что, в свою очередь, способствует накоплению атеропротективных T-регуляторных клеток. МикроРНК-155 может перепрограммировать макрофаги

(M2 в M1 фенотип) и таким образом может способствовать накоплению M1 макрофагов [18].

Другие микроРНК участвуют в повышении или снижении реакции макрофагов на воспалительные стимулы. Например, микроРНК-147 и микроРНК-21 подавляют TLR-ассоциированные сигнальные события в макрофагах, чтобы ограничить воспаление [19]. МикроРНК-146A/B индуцируют в макрофагах NF-κB-сигнализацию и участвуют в разрешении воспаления путем ограничения Toll-подобных рецепторов и сигналов цитокинов [19]. Кроме того, фактор транскрипции KLF2, экспрессия которого в макрофагах защищает от атеросклероза, подавляет экспрессию проатерогенных хемокинов (например, CCL2 и CXCL1) путем увеличения экспрессии микроРНК-124a и микроРНК-150 [19]. Во время раннего атерогенеза одна из наиболее заметно индуцированных микроРНК в пораженных макрофагах – это микроРНК-342-5p. Данная микроРНК усиливает выработку макрофагами медиаторов воспаления, таких как COX-2 и IL-6. Соответственно, ингибирование микроРНК-342-5p у *APOE*^{-/-} мышшей замедляет прогрессирование атеросклероза [19].

Гладкомышечные клетки (ГМК) способствуют поддержанию функции сосудистой стенки. Несколько микроРНК участвуют в регуляции важных процессов в ГМК.

МикроРНК-143 и микроРНК-145 являются одними из самых сильно экспрессированных микроРНК в VSMCs и медиальном слое стенки сосуда [20]. Эти микроРНК снижаются в стенке сосуда в ответ на ее повреждение, развитие атеросклероза. МикроРНК-143 / микроРНК-145 являются основными регуляторами сократительной функции VSMC. У микроРНК-143- / микроРНК-145-дефицитных мышшей обнаруживают ГМК с уменьшением экспрессии SMC сократительных маркеров и функции с нарушением напряжений волокна и динамики цитоскелета, а также выявляют уменьшенную толщину медиальной стенки сосуда [20].

В отличие от микроРНК-143 / микроРНК-145, микроРНК-221 и микроРНК-222 увеличиваются в ответ на травмы при поражениях [21]. Блокирование микроРНК-221/микроРНК-222 в естественных условиях исследования показало, что дефицит микроРНК-221 и микроРНК-222 снижает пролиферацию ГМК и образование неоинтимы в местах поражения после механического повреждения путем блокирования p27 (Kip1) и p57 (Kip2). При атеросклеротических поражениях человека уменьшенную экспрессию

микроРНК-221 и микроРНК-222 отмечают в плече бляшки у пациентов, перенесших каротидную эн-дартерэктомию, вызванную острым неврологическим событием, произошедшим в течение 5 дней после каротидной эн-дартерэктомии. МикроРНК-221/микроРНК-222 могут играть дестабилизирующую роль в атеросклеротических поражениях [21]. Хотя микроРНК-21 участвует в образовании ГМК в ответ на целый ряд сосудистых механических травм, его роль еще предстоит определить в патогенезе атеросклеротических повреждений [21]. Нейтрализация микроРНК-21 снижает образование неоинтимы поражения в ответ на механическую травму. В соответствии с его ролью в регуляции ГМК, экспрессия микроРНК-21 значительно увеличивается в изолированных дифференцированных ГМК, по сравнению со зрелыми дифференцированными ГМК [21].

Поскольку циркулирующие микроРНК определяются в периферической крови, слюне и моче, их экспрессия может быть предвестником различных стадий развития атеросклероза.

Терапия с использованием нуклеиновых кислот представляют собой новый рубеж в лечении заболеваний человека. Многие терапевтические средства на основе микроРНК в настоящее время находятся на стадии доклинических исследований, а два из них – на стадии клинических испытаний. Первое средство является запатентованной нуклеиновой кислотой, направленной против микроРНК-122 (Miravirsen), который нацелен на РНК вируса гепатита С [22]. Исследования, проведенные на приматах, показали, что ингибирование микроРНК-122 привело к длительному подавлению вируса гепатита С без признаков вирусного сопротивления или побочных эффектов [22]. На второй фазе клинических испытаний Miravirsen продемонстрировал дозозависимую противовирусную активность при 4-недельной монотерапии. Вторым препаратом является двухцепочечная микроРНК, аналогом микроРНК-34, который оказывает противоопухолевое действие путем ингибирования нескольких онкогенных путей и стимуляции противоопухолевых иммунных ответов.

Разработка лекарственных средств на основе микроРНК с большой долей вероятности позволит достичь высокой эффективности в профилактике и лечении атеросклеротической болезни и онкологических заболеваний.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 пациентов с солидными опухолями в возрасте от 5 до 17 лет

(основная группа). Контрольную группу составили 4 практически здоровых ребенка в возрасте 8–12 лет.

Образцы цельной крови в объеме 1 мл собирали в пробирки, содержащие ЭДТА, проводили ее центрифугирование при 3000 g в течение 5 минут. Супернатант, состоящий из плазмы крови, содержащий циркулирующие микроРНК, отбирали в отдельную пробирку и замораживали при –24 °С. Все последующие этапы были выполнены с использованием коммерческих наборов, согласно инструкциям производителя Qiagen (Дания). Выделение общей РНК (длина цепи менее 1000 н.п.) производили методом адсорбционной колоночной хроматографии на смоле из 200 мкл плазмы крови. Затем осуществляли реакцию обратной транскрипции и синтеза первой цепи кДНК. Для установления уровней 8 исследуемых индивидуальных микроРНК (mir-21, mir-24, mir-125, mir-126, mir-145, mir-222, let-7a, let-7b) использовали химические модификации LNA специфических праймеров и определяли их методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации «в режиме реального времени». Анализ проводили на термоциклере ABI 7900HT производства компании Life Technology. Данные по экспрессии микроРНК рассчитывали на исходный объем цельной крови. Для этого на этапах синтеза кДНК и ПЦР РВ использовали набор синтетических РНК-транскриптов UniSp6. Количество исследуемых микроРНК определяли графическим методом.

Статистическая обработка данных исследования была проведена с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 приведены уровни микроРНК в исследуемых группах.

Полученные результаты на первом этапе нормировали на референсную микроРНК-16, для того чтобы можно было сопоставлять разные образцы. В результате были установлены соотношения микроРНК (рисунок 1), которые показали, что в образцах у пациентов основной группы существенно повышена микроРНК-21, а микроРНК let-7a, let-7b и микроРНК-126, наоборот, снижены по сравнению с пациентами контрольной группы.



Рис. 1. Количество микроРНК, нормированное на микроРНК-16, у детей с солидными опухолями и детей контрольной группы

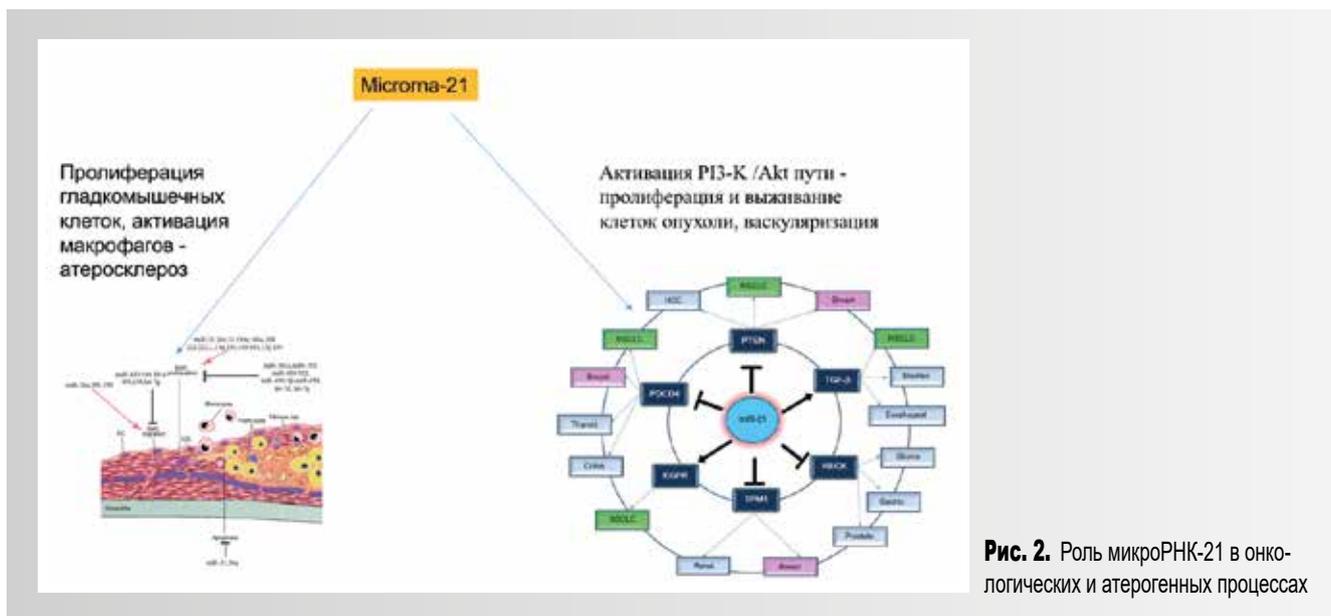


Рис. 2. Роль микроРНК-21 в онкологических и атерогенных процессах

**ROLE OF microRNA IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROGENIC DISTURBANCES
IN CHILDREN WITH SOLID TUMORS**

Таблица 1. Уровни исследуемых микроРНК по группам пациентов (копий/мкл)

проба №	let-7a	let-7b	mir-21	mir-24	mir-125	mir-126	mir-145	mir-222	атерогенные	антиатерогенные	коэффициент атерогенности
	кол-во копий/мкл										
1	60 913	427 590	3473 307	2062 698	101 235	169 970	801 695	1343 836	11656 678	19148 547	0,608750031
2	0	389 979	6176 613	5796 272	173 505	114 791	95 380	1232 776	22313 912	8387 618	2,660339483
3	679 038	226 266	21789 453	8875 323	1 642	283 628	457 467	775 289	16275 331	18422 101	0,8834677
4	208 403	115 057	13696 674	2429 881	1 003	163 053	118 953	2601 425	7079 045	12664 349	0,558974267
5	1438 251	504 293	14255 054	6693 279	26 433	286 853	132 893	933 016	13647 683	21336 180	0,639649793
6	609 725	315 456	42238 267	8004 339	8 759	71 685	189 549	2318 431	22813 712	15019 283	1,5189615
7	53 506	209 852	1931 138	395 836	2 732	19 618	27 912	109 213	1267 192	2491 311	0,508644649
8	78 000	466 000	7581 848	2060 219	37 464	78 661	43 325	432 910	7709 529	6109 444	1,26190352
9	444 447	1576 514	9985 863	1700 474	21 730	156 154	59 538	592 359	6839 934	16713 205	0,409253289
10	30 146	44 506	1610 358	378 870	14 320	12 680	27 440	56 644	2109 012	1155 582	1,82506529
11	57 254	54 532	1579 175	504 187	23 610	14 810	24 534	112 423	2998 093	1525 811	1,964917443
12	72 970	117 553	2940 917	786 139	38 351	20 161	45 886	361 972	4962 339	2945 661	1,684626494
13	93 894	53 374	969 104	591 553	26 425	16 319	22 584	94 349	3116 689	1720 079	1,811944887
14	43 689	53 109	1700 570	470 456	233	19 361	20 771	16 833	1056 736	1232 503	0,857390318
15	110 477	139 679	2763 701	1635 120	28 332	66 536	82 726	132 203	4917 389	4055 326	1,212575739
16	98 351	173 860	2488 563	921 622	29 087	37 252	30 036	286 890	4175 097	3352 813	1,245252157
17	29 258	44 858	2291 994	306 478	10 369	13 149	17 105	139 943	1934 598	1229 740	1,573177267
18	16 079	38 083	1285 072	217 728	368	10 603	0	18 960	676 714	553 616	1,222352736
19	3240 258	2916 232	12681 325	4227 108	181 687	1080 086	148 677	37 169	23594 807	58904 665	0,400559216
20	0	0	153 537	0	0	0	0	0	51 179	0	-
21	11689 450	10520 505	44751 465	14917 155	398 391	3896 483	2118 908	529 727	63033 579	233392 198	0,270075777
22	2992 903	2693 613	41651 971	13883 990	310 272	997 634	116 942	29 236	53623 961	54138 926	0,99048809
23	1447 222	1302 500	157511 039	52503 680	590 552	482 407	806 142	201 535	154220 028	36073 586	4,275151007
24	1023 849	921 464	12073 385	4024 462	234 566	341 283	44 636	11 159	27596 071	18581 636	1,485126033
25	1293 850	1164 465	10703 571	3567 857	342 001	431 283	98 237	24 559	35635 833	24033 992	1,48272635
26	2464 752	2218 277	72543 212	24181 071	315 738	821 584	236 462	59 116	74673 640	46435 217	1,608125152
27	3002 122	2701 910	168057 942	56019 314	1812 058	1000 707	2412 307	603 077	263043 440	84599 747	3,109269808
28	1687 912	1519 121	37003 933	12334 644	108 377	562 637	660 009	165 002	33700 680	38374 363	0,878208193
29	1361 270	1225 143	13127 959	4375 986	11 575	453 757	271 921	67 980	9716 569	27511 403	0,353183338
30	1442 482	1298 234	61477 403	20492 468	210 293	480 827	80 748	20 187	58509 330	26415 095	2,214995972
к1	11 685 772	10623 429	21558 710	7186 237	86 235	3895 257	5842 886	1055 701	21558 710	282106 935	0,076420347
к ²	7136 408	6748 950	37546 785	12515 595	150 187	2378 803	3568 204	877 454	37546 785	174302 356	0,215411802
к ³	7136 408	6487 643	21558 710	7186 237	86 235	2378 803	3568 204	327 242	21558 710	171518 531	0,125693182
к4	6709 767	6099 788	10942 797	3647 599	43 771	2236 589	3354 884	156 172	10942 797	160900 905	0,068009543

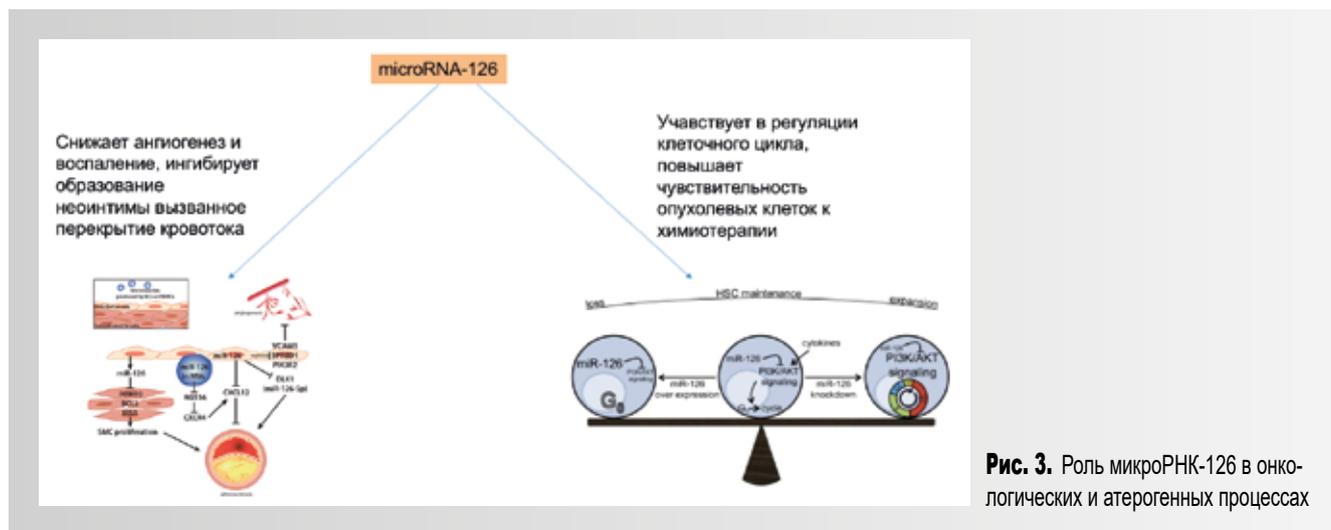


Рис. 3. Роль микроРНК-126 в онкологических и атерогенных процессах

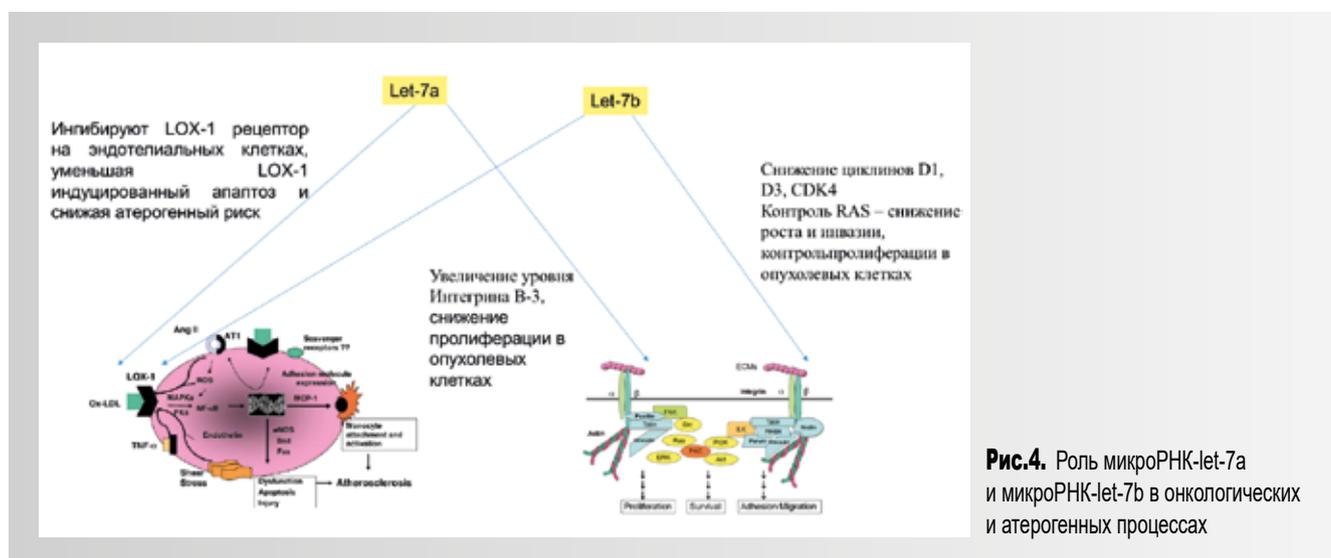


Рис.4. Роль микроРНК-let-7a и микроРНК-let-7b в онкологических и атерогенных процессах

Исследуемые в работе микроРНК были разделены на 2 группы исходя из данных литературы. Атерогенные микроРНК: (микроРНК-21, микроРНК-24 и микроРНК-125) и антиатерогенные микроРНК: (let-7a, let-7b, микроРНК-126, микроРНК-145 и микроРНК-222). Следует отметить, что одни и те же микроРНК отвечают в организме за разные процессы. В нормальном состоянии это позволяет достигнуть более точной синхронизации клеточных процессов, однако при развитии болезней такие взаимосвязи могут приводить к развитию осложнений и порочных кругов. Так, на рисунке 2 показано, что микроРНК-21, участвующая в развитии онкологического процесса и увеличивающаяся в крови при онкологических заболеваниях, обладает также и атерогенными свойствами. Напротив, микроРНК let-7a, let-7b и микроРНК-126, являющиеся антиатерогенными, снижаются при развитии онкологиче-

ческих заболеваний (рис. 3, рис. 4). Данные наблюдения могут как быть следствием синхронного развития разных нарушений, так и свидетельствовать об общем системном сбое, который приводит к общему дисбалансу и является причиной указанных заболеваний.

Заключение

У детей с солидными опухолями отмечается достоверное повышение уровня проатерогенных и достоверное снижение антиатерогенных микроРНК, что указывает на их участие в развитии онкологических и атерогенных процессов. Полученные данные позволяют считать микроРНК информативными диагностическими показателями указанных патологических состояний. Можно допустить возможность их использования для оценки эффективности терапии этих состояний.

Литература

1. Cirera S., Birck M., Busk P.K., Fredholm M. Expression Profiles of miRNA-122 and Its Target *CAT1* in Minipigs (*Sus scrofa*) Fed a High-Cholesterol Diet. *Comparative Medicine*. 2010;60 (2):136–141.
2. Vickers K.C., Shoucri B.M., Levin M.G. et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;57 (2):533–542. doi:10.1002/hep.25846.
3. Vickers K.C., Landstreet S.R., Levin M.G. et al. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111 (40):14518–14523. doi:10.1073/pnas.1215767111.
4. Vickers K.C., Moore K.J. Small RNA Overcomes the Challenges of Therapeutic Targeting of Microsomal Triglyceride Transfer Protein. *Circulation research*. 2013;113 (11):1189–1191. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.302732.
5. Wagschal A., Najafi-Shoushtari S.H., Wang L. et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis. *Nature medicine*. 2015;21 (11):1290–1297. doi:10.1038/nm.3980.
6. Adlakha Y.K., Saini N. Brain microRNAs and insights into biological functions and therapeutic potential of brain enriched miRNA-128. *Molecular Cancer*. 2014;13:33. doi:10.1186/1476-4598-13-33.
7. Rotllan N., Price N., Pati P., Goedeke L., Fernández-Hernando C. MicroRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders. *Atherosclerosis*. 2016;246:352–360. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.025.
8. Rottiers V., Obad S., Petri A. et al. Pharmacological inhibition of a microRNA family in non-human primates by a seed-targeting 8-mer anti-miR. *Science translational medicine*. 2013;5 (212):212ra162. doi:10.1126/scitranslmed.3006840.
9. Ouimet M., Ediriweera H.N., Gundra U.M. et al. MicroRNA-33 – dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;125 (12):4334–4348. doi:10.1172/JCI81676.
10. Sun X., He S., Wara A.K. M. et al. Systemic Delivery of MicroRNA-181b Inhibits Nuclear Factor- κ B Activation, Vascular Inflammation, and Atherosclerosis in Apolipoprotein E – Deficient Mice. *Circulation research*. 2014;114 (1):32–40. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.302089.
11. Chen L.-J., Chuang L., Huang Y.-H. et al. MicroRNA Mediation of Endothelial Inflammatory Response to Smooth Muscle Cells and its Inhibition by Atheroprotective Shear Stress. *Circulation research*. 2015;116 (7):1157–1169. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305987.
12. Harris T.A., Yamakuchi M., Kondo M., Oettgen P., Lowenstein C.J. Ets-1 and Ets-2 regulate the expression of miR-126 in endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30 (10):1990–1997. doi:10.1161/ATVBAHA.110.211706.
13. Deng L., Blanco F.J., Stevens H. et al. miR-143 Activation Regulates Smooth Muscle and Endothelial Cell Crosstalk in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation research*. 2015;117 (10):870–883. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306806.
14. Kumar S., Kim C.W., Simmons R.D., Jo H. Role of flow-sensitive microRNAs in endothelial dysfunction and atherosclerosis – «Mechanosensitive Athero-miRs». *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34 (10):2206–2216. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303425.
15. Li P., Zhu N., Yi B. et al. MicroRNA-663 Regulates Human Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switch and Vascular Neointimal Formation. *Circulation research*. 2013;113 (10):1117–1127. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301306.
16. Huang S., Lu W., Ge D. et al. A new microRNA signal pathway regulated by long noncoding RNA TGFB2-OT1 in autophagy and inflammation of vascular endothelial cells. *Autophagy*. 2015;11 (12):2172–2183. doi:10.1080/15548627.2015.1106663.
17. Ramirez C.M., Dávalos A., Goedeke L. et al. miR-758 regulates cholesterol efflux through post-transcriptional repression of ABCA1. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31 (11):2707–2714. doi:10.1161/ATVBAHA.111.232066.
18. Tarassishin L., Loudig O., Bauman A., Shafit-Zagardo B., Suh H.-S., Lee S.C. Interferon regulatory factor 3 inhibits astrocyte inflammatory gene expression through suppression of the proinflammatory miR-155 and miR-155. *Glia*. 2011;59 (12):1911–1922. doi:10.1002/glia.21233.

19. Liu G., Friggeri A., Yang Y., Park Y.-J., Tsuruta Y., Abraham E. miR-147, a microRNA that is induced upon Toll-like receptor stimulation, regulates murine macrophage inflammatory responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106 (37):15819–15824. doi:10.1073/pnas.0901216106.
20. Liu X., Cheng Y., Yang J. et al. Flank Sequences of miR-145/143 and Their Aberrant Expression in Vascular Disease: Mechanism and Therapeutic Application. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2013;2 (6):e000407. doi:10.1161/JAHA.113.000407.
21. Bazan H.A., Hatfield S.A., O'Malley C.B., Brooks A.J., Lightell D., Woods T.C. Acute loss of miR-221 and miR-222 in the atherosclerotic plaque shoulder accompanies plaque rupture. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46 (11):3285–3287. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010567.
22. Shrivastava S., Mukherjee A., Ray R.B. Hepatitis C virus infection, microRNA and liver disease progression. *World Journal of Hepatology*. 2013;5 (9):479–486. doi:10.4254/wjh.v5.i9.479.

Авторы

<i>АБРАМОВ Александр Андреевич</i>	Врач – лабораторный генетик первой категории генетической лаборатории ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: arhelios@yandex.ru
<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	Д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, академик РАЕН, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>НЕУДАХИН Евгений Васильевич</i>	Д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник группы сосудистой патологии, детского атеросклероза и нейросоматики научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>ИВАНОВА Надежда Михайловна</i>	Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, врач – детский онколог, заведующая онкологическим отделением ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>МЕЩЕРЯКОВА Татьяна Ивановна</i>	К.м.н., врач-генетик, заведующая генетической лабораторией ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>ЛУКАШ Елена Николаевна</i>	Врач – лабораторный генетик высшей категории генетической лаборатории ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: citogenetic@yandex.ru

Лукьянова Е.Г.^{1,2}, Айвазян С.О.^{1,2}, Осипова К.В.^{1,2}, Сушко Л.М.^{1,2}, Кожанова Т.В.^{1,5}, Жилина С.С.^{1,5}, Пырьева Е.А.³, Сорвачева Т.Н.⁴, Притыко А.Г.^{1,5}

СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗЫ I ТИПА (GLUT1) И ПРИМЕНЕНИЕ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ДЕ ВИВО

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

² Медицинский центр «Невромед», Москва

³ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий», Москва

⁴ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗРФ

⁵ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Lukyanova E.G.^{1,2}, Ayvasyan S.O.^{1,2}, Osipova K.V.^{1,2}, Sushko L.M.^{1,2}, Kozhanova T.V.^{1,5}, Zhilina S.S.^{1,5}, Pyrieva E.A.³, Sorvachyova T.N.⁴, Prityko A.G.^{1,5}

GLUCOSE TRANSPORTER I DEFICIENCY SYNDROME (GLUT1) AND KETOGENIC DIET IN TREATMENT OF DE VIVO DISEASE

¹ St.Luka's Clinical Research Center for Children

² Neuro-Med Medical Center Limited Liability Company

³ Federal Research Center of Nutrition and Biotechnologies, Moscow

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Резюме

В статье изложен опыт применения кетогенной диеты (КД) в лечении фармакорезистентной эпилепсии у пациентов с синдромом дефицита транспортера глюкозы I типа (GLUT1). Под наблюдением находится 6 детей, страдающих рефрактерной эпилепсией вследствие GLUT1. Установлена высокая эффективность использования КД в лечении данного заболевания. У всех пациентов на фоне применения КД удалось достичь полного купирования эпилептических приступов и нарушений на ЭЭГ. У детей стали отмечаться позитивные сдвиги в когнитивной сфере и речевом развитии. В связи со стойкой ремиссией в отношении эпилептических приступов антиконвульсанты были отменены у всех пациентов. В последующем наметилась дальнейшая положительная динамика со стороны интеллектуальных функций, психоэмоциональной сферы, дети посещают детский сад и школу. Таким образом, КД

Abstract

The article summarizes the experience with ketogenic diet (KD) in the treatment of pharmacoresistant epilepsy in patients with glucose transporter I deficiency syndrome (GLUT1). 6 children with refractory epilepsy due to GLUT1 are under observation. High effectiveness of KD in the management of the disease has been established. Epileptic attacks and EEG disturbances were completely managed in all patients using KD. The children had positive shifts in the cognitive sphere and speech development. Anti-epileptic drugs were discontinued in all patients due to stable remission of epileptic attacks. Subsequent positive trend was noted for intellectual functions and psychoemotional sphere; children go to the kindergarten. Thus, KD is considered as a highly effective and probably the only management of GLUT1.

представляется высокоэффективным и, пожалуй, единственным в настоящее время методом лечения GLUT1.

Ключевые слова: кетогенная диета (КД), фармако-резистентная эпилепсия, рефрактерная эпилепсия, синдром дефицита транспортера глюкозы I типа (GLUT1)

Key words: ketogenic diet (KD), pharmacoresistent epilepsy, refractory epilepsy, glucose transporter I deficiency syndrome (GLUT1)

Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа (GLUT1) – синонимы – Glut1-DS, G1D или De Vivo Disease (OMIM #606777, ORPHA71277) – относится к редким генетическим расстройствам с преимущественным поражением ЦНС. Заболевание впервые описано Де Виво в 1991 году. К настоящему времени в мире зарегистрировано около 500 таких пациентов. Частота GLUT1 не зависит от пола, расы и национальности [1, 2].

Заболевание вызвано дефектом в гене SLC2A1, который кодирует белок – переносчик глюкозы, отвечающий за ее транспорт из крови в головной мозг через гематоэнцефалический барьер – GLUT1 (транспортер глюкозы I типа). Мутации в гене SLC2A1 могут нарушить или полностью заблокировать функцию белка GLUT1, в результате головной мозг лишается основного энергетического субстрата – глюкозы, что приводит к прогрессирующему нарушению мозговых функций и появлению соответствующей симптоматики. Уровень церебрального метаболизма глюкозы, низкий в период внутриутробного развития, линейно возрастает после рождения, достигая пика в возрасте 3 лет, остается высоким в течение первого десятилетия жизни и постепенно уменьшается в течение второго десятилетия жизни. Таким образом, предполагается, что риск клинических проявлений GLUT1 в период внутриутробного развития является низким, но затем повышается на протяжении младенчества и раннего детства.

Среди генетических аспектов GLUT1 рассматриваются мутации в гене SLC2A1, чаще спонтанные, хотя в некоторых семьях описывается ауто-доминантное наследование. Редко GLUT1 наследуется по ауто-рецессивному типу. Тяжесть состояния определяется особенностями мутации. Возможно проведение пренатальной диагностики у беременных высокой группы риска [3].

Ребенок с GLUT1 при рождении не имеет фенотипических особенностей, это дети, рожденные после физиологически протекавшей беременности

и родов, имеют нормальную массу тела при рождении и высокую оценку по шкале Апгар. В дальнейшем заболевание развивается по двум вариантам: классическому – эпилептическому (у 90% пациентов) и неэпилептическому (у 10% больных). Для классического варианта характерна манифестация в первые месяцы жизни в виде полиморфных эпилептических приступов: генерализованных тонико-клонических, миоклонических, атипичных абсансов, атонических и миоклонико-атонических. Припадки могут возникать с различной частотой – от ежемесячных до ежедневных и характеризуются выраженной резистентностью к терапии антиконвульсантами. Возможны эпизоды апноэ, цианоза, пароксизмальные движения глаз, которые могут предшествовать судорогам. В последующем присоединяются двигательные нарушения (атаксия, дистония, спастические расстройства), формируется микроцефалия.

На ЭЭГ нередко выявляются генерализованные или локальные эпилептиформные изменения. Важным патогномичным признаком заболевания является регресс эпилептических приступов и нарушений ЭЭГ после приема пищи. При неэпилептическом течении заболевания доминируют двигательные расстройства: пароксизмальные дискинезии (хореоатетоз/дистония), атаксия, альтернирующие гемиплегии различной степени выраженности. Частой жалобой у пациентов является головная боль. В ряде случаев присоединяется гемолитическая анемия. Типично усиление клинической симптоматики при физической нагрузке, в периоды гипертермии и присоединения интеркуррентных заболеваний. Для всех пациентов с GLUT1 характерна прогрессирующая задержка общего развития. Страдают интеллект, речевые функции (дизартрия), со временем углубляются умственная отсталость и изменения в двигательной сфере. Различные варианты течения заболевания, степень выраженности того или иного симптома в каждом отдельном случае существенно затрудняют диагностику GLUT1.

Ранее диагноз заболевания устанавливался на основании клинической картины и результатов лабораторных исследований, в первую очередь – оценки содержания глюкозы в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

При GLUT1 в ЦСЖ выявляется снижение концентрации глюкозы при нормальных или низких значениях лактата на фоне нормогликемии. Диагностическим критерием заболевания служит снижение глюкозы ниже 60 мг/дл (<40 мг/дл у > 90% пациентов; 41–52 мг/дл ~ у 10% пациентов).

В настоящее время окончательный диагноз устанавливается после генетического обследования (ДНК-диагностика).

Анализ поглощения 3-О-метил-D-глюкозы в эритроцитах (35–74% от нормы) в настоящее время рассматривается в качестве диагностического золотого стандарта для этого заболевания [4].

SLC2A1 – единственный ген, мутации в котором связаны с развитием синдрома дефицита GLUT1. Ген SLC2A1, кодирующий белок GLUT1, состоит из 10 экзонов и 9 интронов, локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p34.2) [5]. Описано более 150 мутаций в гене SLC2A1, являющихся причиной синдрома дефицита GLUT1 [6]. Патогенные варианты представлены миссенс-, нонсенс-мутациями, могут включать небольшие внутригенные делеции/инсерции, а также вариантами сайтов сплайсинга.

Белки, переносчики глюкозы из группы белков GLUT, – это белки-транспортёры, облегчающие пассивную диффузию глюкозы через тканевые барьеры с помощью энергонезависимых механизмов. Группа включает в себя 12 белков GLUT. GLUT1 экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов, входящих в состав гематоэнцефалического барьера, и отвечает за проникновение глюкозы в головной мозг, GLUT2 ассоциирован с синдромом Фанкони – Бикель, GLUT3 отвечает за проникновение глюкозы через мембрану нейрональной плазмы, GLUT4 является инсулин-регулирующим транспортёром глюкозы жировой ткани, сердечной мышцы и скелетных мышц и отвечает за инсулиноопосредованный транспорт глюкозы, GLUT5 экспрессируется в кишечнике, тестикулах и почках. Функция GLUT7 на данный момент неизвестна [7–9].

В настоящее время единственным эффективным средством лечения детей с GLUT1 является кетогенная диета (КД). Высокожировая низкоуглеводная КД сопровождается образованием кетонных тел, которые способны проникать через гематоэнцефа-

лический барьер с помощью транспортёра МСТ-1 и обеспечивать альтернативный энергетический метаболизм в ЦНС [10–14].

Метод КД был разработан раньше для лечения фармакорезистентных форм эпилепсии (ФРЭ).

Как свидетельствуют данные литературы и результаты собственных наблюдений, использование КД при ФРЭ позволяет достичь положительного эффекта в виде снижения частоты припадков на 50–75% более чем у половины пациентов и полное прекращение припадков – у 15–20%. В практике используются различные модификации КД в зависимости от возраста и индивидуальных особенностей ребенка.

КД характеризуется высоким содержанием жиров в рационе, приводит к метаболическому ацидозу, что может вызывать такие побочные эффекты, как дислипидемии, остеопению, билиарную дисфункцию, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, диарею, гиперурацирию, кардиопатию и др. Дети, которые получают КД, находятся под постоянным контролем врача-невролога и диетолога [15–18].

При GLUT1 КД была впервые применена в 1991 году. Как свидетельствуют данные литературы [2, 19], КД при GLUT1 позволяет купировать судорожные состояния, положительно влиять на двигательные и когнитивные функции, показатели метаболизма, а при своевременном назначении улучшает долгосрочный неврологический исход.

По данным литературы, у 95% детей с приступами с GLUT1 на КД отмечено сокращение приступов более чем на 50%, а у 80% – сокращение приступов более чем на 90% [20].

Многие центры, которые занимаются лечением GLUT1, дают рекомендации по использованию классической КД с высоким кетогенным соотношением 4:1 с контролем содержания кетонов в сыворотке крови или в моче, что подтверждается и нашими клиническими данными [20]. Однако есть и другие данные, свидетельствующие о том, что нет существенных различий в эффективности между КД в соотношении 4:1 (более строгому) и более низкими соотношениями. 5 из 16 (31%) пациентов, придерживающихся кетогенного соотношения 4:1, были свободны от приступов по сравнению с 21 из 38 (55%) при меньших кетогенных соотношениях [20].

Противоэпилептические препараты (ПЭП) при GLUT1, как правило, неэффективны или имеют лишь ограниченное применение, а некоторые

противопоказаны. Речь идет о барбитуратах, часто используемых у детей первого года жизни, вальпроатах, ацетазоламиде, топирамате и зонисамиде. Целесообразно избегать приема метилксантинов [21].

Учитывая риск появления побочных эффектов при длительном применении КД у детей с GLUT1, разрабатываются альтернативные методы лечения. Они включают модифицированную диету Аткинса (МДА) [22–25], кетоэфиры [26], тригептаноин [27], альфа-липолевую кислоту [28] и ацетазоламид [29].

В Юго-Восточном медицинском центре Техасского университета в Далласе Н. Pascual проводит ряд новых исследований с использованием тригептаноина – пищевого масла C7 в отношении GLUT1. Конечной целью исследований с использованием предлагаемого лечебного питания C7 является получение ответа на вопрос о том, влияет ли C7 на эффективность нейропсихологической деятельности (когнитивные способности) у пациентов с GLUT1, соблюдающих и не соблюдающих КД. Существует озабоченность, что C7 может оказывать отрицательное влияние на КД, и в результате исследователи намерены подвергнуть потенциальную совместимость/несовместимость тщательному изучению. Тригептаноин (C7) является пищевым продуктом, рассматриваемым в качестве возможного лечебного питания. Возможно, скоро C7 появится на рынке в качестве лечебного питания наряду с другими широко доступными пищевыми добавками, такими как витамины (NANO VM) или масло MCT [30].

Цель исследования: повышение уровня диагностики и медицинской помощи при синдроме дефицита транспортера глюкозы I типа (GLUT1).

Объект исследования: В психоневрологическом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» в течение 6 лет наблюдаются пациенты с подтвержденным синдромом дефицита транспортера глюкозы I типа (болезнь Де Виво), ассоциированным с мутациями в гене SLC2A1. Всего – 6 пациентов, из них 2 девочки и 4 мальчика в возрасте от 3 до 7 лет.

На проведение исследования получено разрешение Этического комитета НППЦ специализированной медицинской помощи детям после подписания родителями добровольного информированного согласия.

Методы исследования: молекулярно-генетическое исследование проведено с использованием современных методов диагностики. Диагноз син-

дрома дефицита GLUT1 у первого обследованного пациента был подтвержден в генетической лаборатории НППЦ таргетным экзомным секвенированием панели 34 генов, ассоциированных с ранними формами эпилептических энцефалопатий [32]. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови и последующее таргетное экзомное секвенирование выполнено на анализаторах MagNA Pure LC 2.0 и 454 Sequencing GS Junior (Roche) соответственно. С целью предсказания консервативности и степени патогенности, уточнения клинического значения всех выявленных вариантов в генах использовались специализированные интернет-ресурсы: SIFT (Predict effects of nonsynonymous/misense variants), PolyPhen-2 (prediction of functional effects of human nsSNPs) и MutationTaster.

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500, Exome Aggregation Consortium (ExAC) и Genome Aggregation Database (GenomAD). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, специализированные базы данных (GeneReviews (NCBI), HGMD (The Human Gene Mutation Database), LOVD (Leiden Open Variation Database), ClinVar (NCBI) и литературные данные.

Обнаруженная мутация в гене SLC2A1 представлена инсерцией (вставкой) дополнительных 6 нуклеотидов в последовательность – с.1305-1306insTGAAGA (p.V435VFI). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данную замену как патогенную [31].

Полученные результаты: У 2 пациентов мутации гена SLC2A1 определены методом прямого секвенирования по Сэнгеру: с.115-2A>G (IV S2-2A-G) и с.101A>G (p.Asn34Ser).

При проведении экзомного секвенирования у 1 пациента была обнаружена мутация с.400G>A (p.Gly134Ser), которая не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данную замену как вероятно патогенную.

Диагноз синдрома дефицита GLUT1 у двух пациентов основывался на клинической картине, данных биохимического анализа спинномозговой жидкости (снижение уровня глюкозы в ЦСЖ ниже порогового уровня – 2,2–3,3 ммоль/л) и обнаружении патоген-

ных мутаций в гене SLC2A1. Двум больным диагноз установлен по клинической картине и данным биохимического анализа ЦСЖ, поскольку не было получено информированное согласие на генетическое тестирование.

У наблюдаемых нами пациентов выявлены разные по типу мутации в гене SLC2A1. В связи с малым числом наблюдений не представляется возможным провести гено-фенотипические корреляции. Все дети поступили с направляющим диагнозом эпилепсия криптогенная, задержка психомоторного и речевого развития.

Из анамнеза известно, что все 6 пациентов – от доношенных нормально протекавших беременностей, самостоятельных родов в срок, имели хорошую массу тела при рождении и высокую оценку по шкале Апгар. Период новорожденности протекал без особенностей. Однако в дальнейшем психо-речевое развитие замедлялось, появлялась атаксия и эпилептические припадки.

У части пациентов было отмечено нарастание частоты приступов во время «голода», а также вялость и сонливость. После приема пищи состояние детей улучшалось, эпилептические приступы исчезали. В дальнейшем у всех 6 детей отмечались жалобы на слабость в ногах, усиливающуюся после физической нагрузки.

На ЭЭГ была выявлена эпилептиформная мультирегionalная активность, периодически со вторичной генерализацией. Эффект от приема антиконвульсантов неоднозначный.

При клинко-лабораторном и инструментальном исследовании было выявлено снижение концентрации глюкозы в ЦСЖ до 1,3–2,0 ммоль/л (норма 2,2–3,3 ммоль/л); уровень гликемии в крови – 4–5 ммоль/л (норма 3,9–6 ммоль/л); соотношение глюкозы в ЦСЖ к глюкозе в крови 0,3–0,45 ммоль/л (при норме 0,54–0,56 ммоль/л). Уровень лактата в крови был повышен (при норме 0,5–2,2 ммоль/л).

У части детей на ЭЭГ до приема пищи регистрировался нерегулярный α -ритм, генерализованные разряды эпилептиформной активности; после приема пищи – регулярный α -ритм, регресс эпилептиформной активности.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга патологии выявлено не было ни у одного из пациентов.

На основании результатов проведенных исследований был установлен диагноз: синдром дефицита транспортера глюкозы I типа (GLUT1). Эпилепсия.

При молекулярно-генетическом обследовании диагноз GLUT1 был подтвержден у 4 пациентов. Эти дети были сразу взяты на курс КД.

При предварительном обследовании противопоказаний со стороны соматического и неврологического статусов для использования этого метода терапии выявлено не было. При введении КД все дети принимали ПЭП в связи с эпилептическими приступами: миоклоническими, миоклонико-атоническими, сложными абсансами и тонико-клоническими. Нередко миоклонии имели каскадный характер, усиливались и учащались в состоянии голода. В неврологическом статусе отмечалась двигательная расторможенность, экспрессивная речь в виде единичных слов, бедный словарный запас, дизартрия, диффузная мышечная гипотония, моторная неловкость, атаксия.

После введения КД отмечен положительный эффект в виде полного купирования эпилептических приступов у всех пациентов, отсутствия эпилептиформной активности по данным видео-ЭЭГ-мониторинга, улучшения частотных характеристик ЭЭГ, полной отмены ПЭП, однако психо-неврологический дефицит в виде гипотонии, дискоординации и дизартрии сохраняется, хотя и с выраженным улучшением.

Наблюдение за пациентами продолжается в домашних условиях с регулярным мониторингом состояния детей, предусмотренным протоколом. С целью профилактики и коррекции побочных эффектов была рекомендована симптоматическая терапия: препараты ферментов поджелудочной железы, желчегонные средства, прокинетики и пробиотики, а также постоянный прием поливитаминно-минеральных комплексов.

Уже после 3 месяцев от начала диетотерапии были достигнуты позитивные сдвиги в когнитивной сфере и речевом развитии: улучшилась социализация детей, возрос интерес к просмотру программ телевидения, к окружающим предметам, появилась фразовая речь (отдельные фразы и предложения). При этом сохраняются двигательная расторможенность, неусидчивость, у некоторых – периодически агрессивность и раздражительность.

В нашем центре мы используем метаболический препарат карнитин для улучшения обменных процессов, уменьшения проявлений астенического синдрома, масло МСТ или кокосовое масло для повышения уровня кетоза, гамма-аминомасляную кислоту и холина альфосцерат – для улучшения нейрокогнитивных функций.

В последующем у всех пациентов на фоне приема КД и сопутствующей терапии нарос прогресс в когнитивном и речевом развитии, появился интерес к играм, учебе, улучшилась экспрессивная речь – появились простые предложения, дети начали посещать детские сады и вспомогательную школу. Значительно повысилось качество жизни семьи и пациентов.

Дифференциальную диагностику синдрома дефицита GLUT1 проводили с другими патологическими состояниями, вызывающими нейрогликопению (хроническая или преходящая гипогликемия при семейном гиперинсулинизме), судороги у новорожденных и микроцефалию, в частности, ранние проявления синдрома Ретта, синдрома Ангельмана, инфантильные формы нейронального цероид-липофусциноза; синдромом опсклонус-миоклонус; криптогенной эпилептической энцефалопатией с задержкой развития; семейной эпилепсией с ауто-сомно-доминантным типом наследования; эпизодами пароксизмальной неврологической дисфункции в ответ на потребление углеводов, особенно сочетающиеся с чередующимися гемипарезом, атаксией, когнитивными нарушениями или судорогами; двигательными расстройствами, включая дистонии [31].

Обсуждение

По данным Колумбийского университета (результаты получены от многих пациентов по всему миру и сходны с результатами университета), пациенты с GLUT1, получающие КД, могут добиться сокращения приступов более чем на 90% без использования ПЭП [20]. В нашей клинике мы смогли достичь 100% контроля над приступами, по-видимому, это связано с малым количеством пациентов.

По данным мировой литературы, среди тех, кто начал диетотерапию в более раннем возрасте, эффективность лечения была выше, чем при более позднем назначении КД. Мы получили аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что наилучший эффект от диетотерапии в отношении эпилепсии и когнитивных функций наблюдается при ее назначении в максимально ранние сроки и в более раннем возрасте.

Скрининг гена SLC2A1 поможет ускорить раннюю диагностику GLUT1 и может привести к более своевременному назначению КД [20].

Большинство литературных данных, в том числе и результаты наших наблюдений, свидетельствуют о высокой эффективности КД при синдроме GLUT1.

Таким образом, можно утверждать, что КД является золотым стандартом в лечении GLUT1, хотя остается не вполне ясным, какой вариант конкретной диеты следует использовать. По данным Н. Kass с соавторами (2016), среди детей, достигших ремиссии, процент находившихся на КД и МСТ-диете (включающей триглицериды со средней длиной цепи), был примерно равен проценту находившихся на МДА и гипогликемической диете, 74% и 63% соответственно [20].

Среди пациентов, применявших классическую КД с различными соотношениями (от 4:1 до 2:1), а также МСТ-диету, результаты лечения были практически идентичны вне зависимости от типа диеты и варианта соотношения жиров с белками и углеводами [20].

По нашим данным, эффективность диеты напрямую зависит от уровня кетонов в организме. Протокол, используемый в НПЦ, включает в себя обязательный мониторинг уровня кетоновых тел в сыворотке крови и в моче. У двоих пациентов (33%) отмечалась четкая зависимость частоты приступов от уровня кетоновых тел.

Учитывая необходимость длительного, многолетнего лечения, мы рекомендуем пациентам с GLUT1 симптоматическую терапию (гепатопротекторы, ферменты поджелудочной железы, метаболические препараты, витамины и микроэлементы), улучшающую переносимость КД, нейтрализующую побочные эффекты, а также пищевые добавки и ноотропные препараты для улучшения когнитивных функций. Аналогичные рекомендации даются большинством авторов, занимающихся лечением указанной категории пациентов [10, 15].

Заключение: синдром дефицита GLUT1, связанный с нарушением транспорта глюкозы в головной мозг, как результат мутаций в гене SLC2A1, приводит к неврологическим расстройствам с большим фенотипическим разнообразием. Спинномозговая пункция должна быть выполнена у каждого пациента с подозрением на синдром дефицита GLUT1 с целью определения уровня глюкозы в ликворе. Снижение концентрации глюкозы в ликворе меньше 2,2 ммоль/л является показанием для молекулярно-генетического исследования гена SLC2A1 и раннего введения КД.

Удовлетворительная переносимость КД при высокой эффективности (практически 100%) в отношении эпилептических приступов и значительном улучшении двигательных и когнитивных функций

является основанием для ее длительного применения у данных пациентов, особенно с учетом того факта, что диетотерапия в настоящее время является единственным эффективным методом лечения GLUT1.

Медико-генетическое консультирование семьи пациента необходимо при планировании следующей беременности. Тип наследования аутосомно-доминантный, риск передачи патогенной мутации от родителей к ребенку составляет 50%. При выявлении мутации в гене SLC2A1 у пробанда рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования его родителей, поскольку родители могут иметь субклиническую форму заболевания [31].

Приведенные клинические случаи демонстрируют возможности КД в лечении пациентов с таким редким и тяжелым наследственным заболеванием, как синдром дефицита транспортера глюкозы I типа (GLUT1).

Выводы:

1. Синдром дефицита GLUT1, приводящий к широкому спектру неврологических расстройств, характеризуется большим фенотипическим разнообразием.
2. Спинномозговая пункция должна быть выполнена у каждого пациента с подозрением на синдром дефицита GLUT1. Снижение концентрации глюкозы в ликворе менее 2,0 ммоль/л является показанием для молекулярно-генетического исследования гена SLC2A1 и раннего введения кетогенной диеты.
3. В настоящее время кетогенная диета является наиболее эффективным методом патогенетической терапии синдрома GLUT1.
4. Медико-генетическое консультирование семьи пациента необходимо при планировании следующей беременности в связи с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания.

Литература

1. Leen W.G., Wevers R.A., Kamsteeg E.J., Scheffer H., Verbeek M.M., Willemsen M.A. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT-1 deficiency syndrome: a systematic review. *JAMA Neurol.* 2013;70 (11):1440–1444.
2. National Library of Medicine, Genetics Home Reference your Guide to Understanding Genetic Conditions, GLUT1 deficiency syndrome. 2014.
3. Luk'yanova E. G., Aivazyan S.O., Osipova K.V., Pyr'eva E. A., Sorvacheva T.N. Experience in the Use of a Ketogenic Diet in a Patient with Type I Glucose Transporter Deficiency Syndrome (clinical observations). *Neuroscience and Behavioral Physiology*, Vol. 46, No. 9, November, 2016.
4. Klepper J., Voit T. Facilitated glucose transporter protein Type 1 (GLUT1) deficiency syndrome impaired glucose transport into brain – a review. *European Journal of Pediatrics.* 2002; 161:295–304.
5. UCSC Human Genome Project. <http://genome.cse.ucsc.edu>.
6. Leen W.G., Klepper J., Verbeek M.M., Leferink M., Hofste T., van Engelen B.G., Wevers R.A., Arthur T., Bahi-Buisson N., Ballhausen D., Bekhof J., van Bogaert P., Carrilho I., Chabrol B., Champion M.P., Coldwell J., Clayton P., Donner E., Evangelidou A., Ebinger F., Farrell K., Forsyth R.J., de Goede C.G., Gross S., Grunewald S., Holthausen H., Jayawant S., Lachlan K., Laugel V., Leppig K., Lim M.J., Mancini G., Marina A.D., Martorell L., McMenamin J., Meuwissen M.E., Mundy H., Nilsson N.O., Panzer A., Poll-The B.T., Rauscher C., Rouselle C.M., Sandvig I., Scheffner T., Sheridan E., Simpson N., Sykora P., Tomlinson R., Trounce J., Webb D., Weschke B., Scheffer H., Willemsen M.A. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010;133:655–670.
7. Joost H.G., Bell G.I., Best J.D., Birnbaum M.J., Charron M.J., Chen Y.T., Doege H., James D.E., Lodish H.F., Moley K.H., Moley J.F., Mueckler M., Rogers S., Schürmann A., Seino S., Thorens B. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism.* 2002;282:974–976.
8. Mueckler M., Caruso C., Baldwin S.A., Panico M., Blench I., Morris H.R., Allard W.J., Lienhard G.E., Lodish H.F. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science.* 1985;229:941–945.
9. Ho Y., Wang D., De Vivo D. Glucose transporters. *Wiley Encyclopedia of Molecular Medicine.* 2001;5:1441–1446.
10. Freeman J., Veggiotti P., Lanzi G., Tagliabue A., Perucca E. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Research.* 2006;68:145–180.

11. Cheng C.M., Hicks K., Wang J., Eagles D.A., Bondy C.A. Caloric restriction augments brain glutamic acid decarboxylase-65 and -67 expression. *Journal of Neuroscience Research*. 2004;77:270–276.
12. Yamada K., Ji J.J., Yuan H., Miki T., Sato S., Horimoto N., Shimizu T., Yudkoff M., Daikhin Y., Nissim I., Lazarow A. Brain amino acid metabolism and ketosis. *The Journal of Neuroscience Journal of Neuroscience Research*. 2001;66:272–281.
13. Morris A.A. Cerebral ketone body metabolism. *Journal of Inherited Meta-bolic Disease*. 2005;28:109–121.
14. Усачева Е.Л., Айвазян С.О., Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А., Шорина М.Ю. Применение кетогенной диеты в лечении фармакорезистентных эпилепсий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;7:29–34.
15. Coppola G., Veggiotti P., Cusmai R., Bertoli S., Cardinali S., Dionisi-Vici C., Elia M., Lispi M.L., Sarnelli C., Tagliabue A., Toraldo C., Pascotto A. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an italian multicentric experience. *Epilepsy Research*. 2002;48:221–227.
16. Kossoff E.H., McGrogan J.R. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46:280–289.
17. Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А., Конь И.Я., Усачева Е.Л., Айвазян С.О., Шорина М.Ю. Кетогенная диета в комплексном лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей: клиническая оценка эффективности. *Педиатрия*. 2004;2:41–45.
18. Stafstrom C.E. Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options on the menu. *Epilepsy Currents*. 2004;4:215–222.
19. Klepper J., Fischbarg J., Vera J.C., Wang D., De Vivo D.C. GLUT1 – deficiency: barbiturates potentiate haploinsufficiency in vitro. *Pediatr Res*. 1999;46:677–683.
20. Hannah R. Kass, S. Parrish Winesett, Stacey K. Bessone, Zahava Turner, Eric H. Kossof. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 35 (2016) 83–87.
21. Wang D., Pascual J.M., De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrom. *GeneReviews*. 2012.
22. Klepper J., Leiendecker B. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol* 2013;28:1045–8.
23. Ito Y., Oguni H., Ito S., Oguni M., Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:658–63.
24. Haberlandt E., Karall D., Jud V., Baumgartner S.S., Zotter S., Rostasy K., et al. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome effectively treated with modified Atkins diet. *Neuropediatrics* 2014;45:117–9.
25. Ramm-Pettersen A., Nakken K.O., Skogseid I.M., Randby H., Skei H.E. B., Bindoff L.A., et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:440–7.
26. Viggiano A., Pilla R., Arnold P., Monda M., D’Agostino D., Coppola G. Anticonvulsant properties of an oral ketone ester in a pentylenetetrazole-model of seizure. *Brain Res* 2015;1618:50–4.
27. Pascual J.M., Liu P., Mao D., Kelly D.I., Hernandez A., Sheng M., et al. Triheptanoin for glucose transporter type 1 deficiency (G1D): modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate, and cognitive indices by a food supplement. *JAMA Neurol* 2014;71:1255–65.
28. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:1149–60.
29. Anheim M., Maillart E., Vuillaumier-Barrot S., Flamand-Rouviere C., Pineau F., Ewencyk C., et al. Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal dyskinesias due to GLUT1-deficiency. *J Neurol* 2011;258: 316–7.
30. Pascual J.M., Liu P., Mao D., Kelly D.I., Hernandez A., Sheng M., Good L.B., Ma Q., Marin-Valencia I., Zhang X., Park J.Y., Hynan L.S., Stavinoha P., Roe C.R., Lu H. Triheptanoin for glucose transporter type I deficiency (G1D): modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate, and cognitive indices by a food supplement. *JAMA Neurol*. 2014 Oct;71 (10):1255–65.
31. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мецержякова Т.И., Айвазян С.О., Осипова К.В., Сушко Л.М., Лукьянова Е.Г., Пырьева Е.А., Притыко А.Г. Клиническая и молекулярно-генетическая диагностика синдрома дефицита транспортера глюкозы I типа у пациентов психоневрологического отделения // *Журнал Педиатрия имени Г.Н. Сперанского*, № 1, 2017 г., стр. 156–164.
32. Брюханова Н.О., Жилина С.С., Беленикин М.С., Мутовин Г.Р., Айвазян С.О., Притыко А.Г. Возможности генетического тестирования при резистентных формах эпилепсии// *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015. Т. 94. № 5. С. 77–80.

Авторы

<i>ЛУКЬЯНОВА Екатерина Геннадьевна</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>АЙВАЗЯН Сергей Оганесович</i>	Руководитель отдела неврологии и эпилептологии, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» Адрес: 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. Руководитель лаборатории видео- ЭЭГ- мониторинга, ООО Медицинский Центр «Невро-Мед» Адрес: 115184, Москва, Б. Овчинниковский пер., д.17/1, стр. 3
<i>ОСИПОВА Карина Вартановна</i>	К.м.н., детский невролог-эпилептолог, врач высшей категории, заведующая психоневрологическим отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>СУШКО Лилия Марленовна</i>	Детский врач – невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>КОЖАНОВА Татьяна Викторовна</i>	К.м.н., врач лабораторный генетик, генетическая лаборатория, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», 119620, ул. Авиаторов, 38, E-mail: vkozhanov@bk.ru.
<i>ЖИЛИНА Светлана Сергеевна</i>	К.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник группы генетических исследований, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», 119620, ул. Авиаторов, 38, E-mail: szhylina@mail.ru.
<i>ПРИТЬКО Андрей Георгиевич</i>	Д.м.н., профессор, академик РАЕН, Заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», 119620, ул. Авиаторов, 38

КРИТЕРИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА В ПАЛЛИАТИВНОЙ ПЕДИАТРИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

Sokolov P.L., Prityko A.G., Klimchuk O.V., Trukhan A.N.

CRITERIA OF MEDICAL CARE QUALITY CONTROL AND ESTIMATION OF PATIENT CONDITION DYNAMICS IN PALLIATIVE PEDIATRICS IN A CLINICAL SETTING

St.Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow

Резюме

Вопрос контроля качества медицинской помощи в сфере паллиативной медицины стоит довольно остро. Специфика вопроса заключается в неоднозначном понимании целей медицинского вмешательства. Основным критерием качества оказанной медицинской помощи является изменение в состоянии здоровья пациента по основному диагнозу в рамках законченного случая. При оказании паллиативной помощи положительная динамика по основному диагнозу встречается редко в силу самого понятия паллиативного статуса. С целью объективной оценки состояния пациента в условиях госпитального паллиативного отделения необходимо при формировании плана лечения четко разделять основной и сопутствующие диагнозы, определять конкретную направленность лечения и оценку качества проводить по критерию достижения поставленных при госпитализации целей.

Ключевые слова: педиатрия, паллиативная помощь, организация здравоохранения, контроль качества

Abstract

The issue of palliative medical care quality control is rather pressing. It is specific as the purposes of medical intervention are given an ambiguous interpretation. The basic quality criterion of the rendered medical care is the variation in the patient's health condition based on the principal diagnosis within the completed case. When rendering palliative care the positive dynamics related to the principal diagnosis is rare. This can be explained by the very definition of a palliative status. To provide for an objective assessment of the patient's condition in a hospital palliative setting we need to differentiate between principal and secondary diagnoses when generating a treatment plan, define a treatment and estimate quality using the criterion of achieving goals set on admission.

Key words: pediatrics, palliative care, health management, quality control

Одной из основных тенденций в развитии здравоохранения в последние годы является повышенное внимание к проблематике качества оказываемой медицинской помощи.

Долгое время в условиях бюджетной системы существовали обобщенные критерии «надлежащего» и «ненадлежащего» оказания медицинской помощи.

Переход к страховой модели организации здравоохранения потребовал конкретизации понятия «медицинская услуга», а также как конкретизации, так и расширения оценочной критериальной базы.

Отчетливо эта тенденция прослеживается в основных документах Минздрава РФ и ДЗМ по данной тематике: Приказ МЗ РФ от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи и отмененных этим Приказом ранее действовавших документов – Приказа МЗ РФ от 15 июля 2016 г. №520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» и Приказа МЗ РФ от 07 июля 2015 г. №422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», а также Приказ МЗ РФ от 21 декабря 2012 года №1340н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности» и Приказ Департамента здравоохранения Правительства Москвы от 16.08.2013 «О совершенствовании организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы».

Проявляется же она в конкретизации критериев качества оказания медицинской помощи как на амбулаторном звене, так и в условиях дневного и круглосуточного стационара. В рамках этого тренда в нормативные документы включаются и постоянно модифицируются элементы отраслевых стандартов оказания медицинской помощи.

Порядки оказания паллиативной медицинской помощи взрослым и детям регламентированы совсем недавно – Приказом МЗ РФ от 11 марта 2013 г. №121н «Об утверждении требований к организации и выполнению работ (услуг) при оказании первичной медико-санитарной, специализированной (в том числе высокотехнологичной), скорой (в том числе скорой специализированной), паллиативной медицинской помощи, оказании медицинской помощи при санаторно-курортном лечении, при проведении медицинских экспертиз, медицинских осмотров, медицинских освидетельствований и санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в рамках оказания медицинской помощи, при трансплантации (пересадке) органов и (или) тканей, обращении донорской крови и (или) ее компонентов в медицинских целях» и Приказом Минздрава России от 14.04.2015 №193н

«Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям».

Анализ приведенных документов показывает, что при выдержавших несколько редакций регламентах работы по качеству медицинской помощи в большинстве областей практической медицины (инфекционных болезнях, онкологии, детской онкологии, оториноларингологии, проблематике ВИЧ-инфекции, фтизиатрии и т.д.) вопросы качества паллиативной медицинской помощи, особенно в педиатрии, на настоящий момент практически не решены.

Определятся это, видимо, как относительной «молодостью» паллиативной специализации в нашей стране, так и более чем выраженной ее спецификой.

Согласно Приказу Минздрава России от 14.04.2015 №193н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям» настоящий Порядок устанавливает правила оказания детям паллиативной медицинской помощи, направленной на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболеваний на стадии, когда исчерпаны возможности радикального лечения, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных детей, за исключением больных ВИЧ-инфекцией. Согласно п. 4. Приказа паллиативная медицинская помощь оказывается неизлечимо больным детям с отсутствием реабилитационного потенциала, которые нуждаются в симптоматической терапии, психосоциальной помощи, длительном постороннем уходе.

Нормативные документы, регламентирующие качество медицинской помощи, основаны на многолетних медицинских профессиональных традициях и устоях.

Оценка производится по таким традиционным критериям, как объем сбора первичной информации (жалоб и анамнеза), объективного статуса пациента, обоснованность предварительного диагноза, адекватность круга обследования и мотивировки диагноза клинического, соблюдение предписанных временных параметров – сроки установки диагнозов, оформления медицинской документации и т.д.

При этом исход заболевания как критерий качества оказанной помощи ни в амбулаторной, ни в стационарной сферах не рассматривается вообще. Регламентируется лишь последовательность действий в случаях, вызывающих практические затруднения.

Тем не менее вся система контроля качества действует в двух направлениях:

1. Предупреждение несоблюдения медицинских технологий, влекущих за собой ущерб здоровью пациента.
2. Ретроспективный анализ случаев оказания медицинской помощи, повлекших за собой угрозу ущерба здоровью пациента либо состоявшийся ущерб.

Отправной точкой оценки качества в существующей системе является диагноз. Предварительный ли, окончательный ли, но диагноз. И оценка строится на его обоснованности и адекватности (ему) проведенных мероприятий.

Совершенно иная ситуация наблюдается в сфере паллиативной помощи, когда правильность постановки основного диагноза утрачивает ведущие позиции, поскольку потребность в помощи в паллиативном статусе определяются не столько клиническим диагнозом, сколько осложнениями его и сопутствующей патологией. И, при признанной комиссионно лечебной бесперспективности по основному диагнозу, определяет направленность лечебной тактики именно на спектр вторичной и сопутствующей патологии.

При отсутствии положительной динамики в состоянии пациента (из определения паллиативного статуса) по основному диагнозу (заболеванию) основой критериальной базы качества медицинской помощи является институт целеуказания.

Данная постановка вопроса давно вошла в практику реабилитации, где адекватно поставленная цель госпитализации или курса лечения является одним

из основных механизмов планирования лечебно-реабилитационных мероприятий. Однако в реабилитологической практике цель зависит в большей степени от клинического диагноза и давности (стадии) заболевания. В паллиативной же сфере она определяется в большей степени выраженностью осложнений основного диагноза или проводимой по поводу его терапии либо спектром и выраженностью вторичной патологии.

Таким образом, при оценке качества паллиативной помощи дополнительно к имеющимся и перечисленным в нормативной базе критериям качества медицинской помощи будут:

1. Обоснованность состоянию и имеющемуся спектру патологии цели лечения.
2. Адекватность поставленным целям выбранного набора методик.
3. Эффективность проведенных лечебных мероприятий (по критерию достижения – не достижения цели).

При обозначении динамики состояния ребенка также необходимо разделять его на состояние по основному диагнозу и состояние по вторичной патологии (осложнениям основного диагноза и проводимой по его поводу терапии, сопутствующей и вторичной патологии).

Такого рода дифференцированный подход к оценке и состояния ребенка, и качества оказываемой ему медицинской помощи позволит адекватно оценивать эффективность труда медицинского персонала, отражая с наибольшей полнотой и состояние пациента, и смысл проводимых ему лечебных мероприятий.

Литература

1. Приказ МЗ РФ от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Официальный интернет-портал правовой информации. Государственная система правовой информации <http://publication.pravo.gov.ru/>.
2. Приказ МЗ РФ от 15 июля 2016 г. № 520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Официальный интернет-портал правовой информации. Государственная система правовой информации <http://publication.pravo.gov.ru/>.
3. Приказ МЗ РФ от 07 июля 2015 г. № 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Официальный интернет-портал правовой информации. Государственная система правовой информации <http://publication.pravo.gov.ru/>.
4. Приказ МЗ РФ от 21 декабря 2012 года № 1340н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности». Официальный интернет-портал правовой информации. Государственная система правовой информации <http://publication.pravo.gov.ru/>.
5. Приказ Департамента здравоохранения Правительства Москвы от 16.08.2013 № 820 «О совершенствовании организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях»

государственной системы здравоохранения города Москвы». Официальный сайт Департамента здравоохранения Правительства Москвы <http://mosgorzdrav.ru/>.

6. Приказ МЗ РФ от 11 марта 2013 г. №121н «Об утверждении требований к организации и выполнению работ (услуг) при оказании первичной медико-санитарной, специализированной (в том числе высокотехнологичной), скорой (в том числе скорой специализированной), паллиативной медицинской помощи, оказании медицинской помощи при санаторно-курортном лечении, при проведении медицинских экспертиз, медицинских осмотров, медицинских освидетельствований и санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в рамках оказания медицинской помощи, при трансплантации (пересадке) органов и (или) тканей, обращении донорской крови и (или) ее компонентов в медицинских целях». Официальный интернет-портал правовой информации. Государственная система правовой информации <http://publication.pravo.gov.ru/>.
7. Приказ МЗ РФ от 14.04.2015 №193н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям». Официальный интернет-портал правовой информации. Государственная система правовой информации <http://publication.pravo.gov.ru/>.

Авторы

<i>СОКОЛОВ Павел Леонидович</i>	Д. м. н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38
<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	Д. м. н., профессор, академик РАЕН, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38
<i>КЛИМЧУК Олег Владимирович</i>	К. м. н., заведующий Отделом лучевой диагностики ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Москва, ул. Авиаторов, 38
<i>ТРУХАН Александр Николаевич</i>	Заведующий Педиатрическим отделением Московского центра перинатальной помощи детям ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Москва, ул. Чертановская, 58а

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»

² Благотворительное медицинское частное учреждение «Детский хоспис», г. Москва

Sokolov P.L.¹, Prityko A.G.¹, Trukhan A.N.¹, Lapshina N.V.¹, Kiseleva V.A.²

PROFESSIONAL AND ETHICAL ASPECTS OF PALLIATIVE CARE RENDERED TO CHILDREN WITH A NEUROLOGIC PATHOLOGY

¹ St.Luka's Clinical Research Center for Children, 38, Moscow

² Hospice for Children, Moscow

Резюме

В числе детей, нуждающихся в паллиативной помощи, группа пациентов с поражениями головного мозга обладает существенным своеобразием. Одной из особенностей ее является пролонгированность паллиативного состояния и отсутствие прямой угрозы жизни в краткосрочном периоде, свойственной, к примеру, детям с онкологической патологией. Второй особенностью таких детей является наличие, подчас глубокого, дефекта интеллектуально-мнестических функций. Тем не менее никакая глубина функционального дефекта головного мозга не освобождает от необходимости проведения реабилитационных и психолого-коррекционных мероприятий. Потребность в их планировании предусматривает необходимость объективного тестирования уровня развития интеллектуально-мнестической сферы ребенка. На сегодняшний день отсутствуют простые и доступные, в том числе и врачу-педиатру, инструменты для такого тестирования. Их разработка видится актуальной задачей, разрешение которой позволит наладить реабилитационную помощь даже детям с глубокими поражениями головного мозга.

Ключевые слова: педиатрия, паллиативная помощь, реабилитация, психолого-коррекционная работа, диагностические шкалы

Abstract

Among children requiring palliative aid, a group of patients with brain injuries has a significant diversity. One of its peculiarities is a prolonged palliative state and short-term lack of a direct threat to life typical of children with cancers. Its second peculiarity consists in a defect of intellectual and mnemonic functions which is sometimes deep. However, no depth of the brain functional defect could release from abilitation and psychologist and correction activities.

The need for their planning necessitates an objective testing of the child's intellectual and mnemonic sphere. Currently, no simple and affordable instruments for the testing that could be used by specialists including a pediatric physician are available. Their development is a crucial task that could facilitate provision of abilitation aid even to children with deep brain lesions.

Key words: pediatrics, palliative care, abilitation, psychological and correction activity, diagnostic scales

История института призрения уходит своими корнями в глубокое средневековье и, по большей части, определяется распространением христианского восприятия Человека, созданного по образу и подобию Божию. На Руси отношение к детям и убогим изначально было как минимум терпимым, видимо, по причине общинно-земледельческого уклада, приказы же Петра I привнесли в эту сферу, как и во все сферы жизни государства, четкие формулировки и упорядоченность. Во всяком случае, именно этими документами была прекращена практика инфантицида по отношению к детям с отклонениями в развитии и с врожденной патологией [1].

Можно ли считать отказ от умерщвления «неполноценных» детей первым шагом к оказанию паллиативной помощи? Скорее это будет выглядеть спекулятивно, но тем не менее *de jure* это означало признание за таким ребенком права на жизнь.

Наблюдавшийся в последующие столетия рост внимания общества к проблематике помощи безнадежно больным и умирающим не сопровождался выделением детской темы как таковой.

Отражением позиции Человечества по отношению к больному и «неполноценному» ребенку стала формулировка 5-го Принципа Декларации прав ребенка, принятой резолюцией 1386 (XIV) Генеральной Ассамблеи ООН от 20 ноября 1959 года, который гласит: «Ребенку, который является неполноценным в физическом, психическом или социальном отношении, должны обеспечиваться: специальные режим, образование и забота, необходимые ввиду его особого состояния».

К формулированию концепции собственно паллиативной помощи детям Человечество пришло совсем недавно, лишь во второй половине XX века, когда был открыт детский хоспис Helen House в Оксфорде. Последующий период характеризовался бурным ростом числа хосписов в Западной и Восточной Европе, в США и на тогда уже «постсоветском» пространстве.

На настоящий момент паллиативная помощь детям приобрела все черты междисциплинарной, в том числе – медицинской, специальности. Разработаны основные принципы и понятия, образовательные программы, организационные формы ее оказания.

При этом основная направленность паллиативной помощи детям изначально была онкологической по причине того, что именно онкологиче-

ская патология нежданна и наиболее безжалостна, а смерть ребенка зачастую принимается сознанием взрослого, особенно – близкого человека, как событие противоестественное.

Тем не менее к настоящему времени онкологическая патология составляет не более 10–20% из 500 диагнозов, «ограничивающих жизнь» ребенка по МКБ-10.

Существенный прогресс отмечается в формировании сущности и организации паллиативной помощи детям в нашей стране. Проблематика «паллиативного статуса» детально проработана в Приказе Минздрава России №193 от 14 апреля 2015 г. «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям». Приказом определяется, что «паллиативная медицинская помощь оказывается неизлечимо больным детям с отсутствием реабилитационного потенциала, которые нуждаются в симптоматической терапии, психосоциальной помощи, длительном постороннем уходе». В качестве содержания паллиативной помощи указываются: «избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболеваний на стадии, когда исчерпаны возможности радикального лечения, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных детей».

Тем самым формулирование понятия «паллиативного статуса» существенно расширило сферу паллиативной медицинской помощи, включив в нее такую специфическую группу, как дети с тяжелой неврологической патологией.

Специфика этой группы определяется прежде всего разнородностью по целому ряду признаков, таких как уровень развития интеллектуально-мнестических функций, степень физического и психического развития на момент наступления паллиативного состояния.

По уровню сознания и развития интеллектуально-мнестических функций детей, нуждающихся в паллиативной помощи, можно разделить на три основные группы:

1. Дети с сохранным уровнем интеллектуально-мнестических функций (ряд необратимых процессов наследственно-дегенеративного характера, особая группа пациентов со спинальной мышечной атрофией).
2. Дети с ограниченным уровнем интеллектуально-мнестических функций.
3. Дети с глубоким дефектом интеллектуально-мнестических функций.

Формирование паллиативного статуса возможно при любом уровне нервно-психического развития ребенка, и степень утраты приобретенных функций мозга определяется в основном лишь тяжестью патогенного воздействия. Выделение же этого фактора видится абсолютно необходимым, поскольку именно он во многом определяет особенности реакции близких на произошедшую мозговую катастрофу.

Отношение к ситуации родителей детей, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму, и тех, чьи дети медленно, но неумолимо «угасают» на их глазах (к примеру, больных со спинальной мышечной атрофией II типа), – кардинально различаются.

В первом случае мы имеем классическую картину «горя, связанного с утратой». Во втором – комплекс переживаний, связанных с «продолженной утратой», осознанием неизбежности утраты, значительно растянутым во времени. Причем это состояние отчетливо отличается от состояния родителей ребенка с онкологической патологией, поскольку в последнем случае большую часть времени болезни надежда на благополучный исход живет с ними, а осознание неизбежности конца приходит за конечный отрезок времени.

При всем том и в первом и во втором случае механизмы развития реакции горя неспецифичны и не зависят от характера катастрофы, приведшей к развитию паллиативного статуса у ребенка.

Совершенно особую в этом отношении группу составляют дети с тяжелой врожденной патологией центральной нервной системы.

Появление такого ребенка в семье – уже большое горе. Горе с самого его появления. Осознаваемое настолько, насколько информированы родители о его состоянии.

В последнее время за такими детьми официально признается паллиативный статус, и волей-неволей врачу приходится информировать родителей и о тяжести состояния, и об отсутствии перспектив в лечении. Степень информированности родителей в данном вопросе чрезвычайно важна, поскольку, принимая решение об «оставлении» в семье такого ребенка, родители принимают на себя огромную ношу и огромную ответственность.

Вопрос об ответственности врача за доведение до родителей всей полноты информации о ребенке – тяжести состояния, глубины поражения мозга, перспективах развития – крайне важен. Врач

не имеет права что-то скрывать. И наличие в арсенале медицинских работников аппаратуры, позволяющей длительно поддерживать жизнь, никоим образом не должно скрашивать эту картину. Ведь будучи увлеченным прогрессом медицинских технологий, лечащий врач невольно начинает рассматривать паллиативный статус такого ребенка не как «состояние», бесперспективное в плане прогноза, а как болезнь, в картине которой есть пусть неясные, но всё-таки перспективы. И такое искаженное восприятие ситуации невольно переносится на родителей.

Общество может быть спокойным за добровольность принятия родителями решения об оставлении ребенка в семье лишь только тогда, когда врач довел до родителей полный объем информации о болезни и тяжести состоянии их ребенка. Конечно, это непростое испытание для любого врача, но еще большее, конечно, для родителей.

Рассмотрение составляющих аспектов паллиативного статуса детей с тяжелыми поражениями головного мозга выдвигает на первую по значимости позицию проблематику страдания и дискомфорта, поскольку «...избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболеваний...» (Приказ МЗ РФ от 14 апреля 2015 г. № 193н «Об утверждении порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям») является одной из основных целей паллиативной медицинской помощи. И при таком рассмотрении возникает, наверное, самый важный, но вполне понятный вопрос: способен ли испытывать страдания ребенок с грубым органическим поражением головного мозга? Рассмотрим с этой точки зрения основные клинические феномены:

1. Тонические спазмы и известное из практики болевое сопровождение таких спазмов. Гримаса от боли, стон и крик в период тонического спазма даже у детей с элементами декортикационного синдрома позволяют думать о перенесении ими жестоких страданий.
2. Касательно судорожного синдрома и приступов эпилептической природы: протекая, как правило, с угнетением сознания, непосредственно приступы вряд ли осознаются детьми, тем более имеющими низкий уровень интеллектуально-психического развития.
3. Диспепсии и связанный с ними дискомфорт и болевые ощущения, формирующие картину эзофагита, гастрита, кишечных колик и др.: физикальная картина клинических проявлений

этих состояний вряд ли зависит от уровня интеллектуального развития ребенка. А частота их встречаемости у детей с различными органическими поражениями центральной нервной системы никак не может быть ниже, чем в общей популяции, поскольку определяется синдромом вегетативных нарушений, сопровождающим и дополняющим клиническую картину тяжелого поражения головного мозга. И мы не имеем никаких сомнений в том, что субъективное ощущение этой симптоматики присутствует даже у детей с глубокими поражениями центральной нервной системы.

4. Респираторные расстройства, связанные с обильным отделением и недостаточностью эвакуации слизи и мокроты из верхних дыхательных путей, также имеют клиническую картину, красноречиво свидетельствующую о причиняемых ребенку страданиях.

Таким же образом можно разобрать каждый из основных и сопутствующих клинических синдромов и симптомов и ни один из них невозможно будет игнорировать как не оказывающий влияния на ребенка.

Особо следует остановиться на ощущении ребенком боли. Чувствует ли боль ребенок с тяжелым органическим поражением головного мозга? Ноцицептивная система – одна из самых филогенетически древних и имеет многоуровневую организацию – от рефлекторной до отчетливо осознаваемой. То есть ощущение боли доступно при любом уровне дефекта мозговой деятельности. И исчезает лишь в состоянии глубокой комы. Другой вопрос – осознает ли ребенок эту боль? То есть причиняет ли она ему СТРАДАНИЯ? Не причиняет только в том случае, когда он функционирует на рефлекторном уровне. Когда уровень развития или функционирования коры головного мозга, а с нею и интеллектуально-мнестических функций, не предполагает самого осмысления боли. И формирования эмоционального компонента дискомфорта.

Тем самым физиологически значимых предпосылок к игнорированию страданий ребенка с глубоким поражением головного мозга нет и быть не может. Значит, имеются все основания к проведению полного объема лечебно-диагностических мероприятий таким детям сообразно их паллиативному статусу и безотносительно уровня их психического развития, тем более что по этому показателю группа крайне неоднородна. В целом ряде случаев дети

с тяжелейшими пороками развития мозга, выраженной гидроцефалией и т.п. вполне реактивны и даже способны вступить в контакт и сформировать эмоциональную реакцию.

Кроме того, дефект интеллектуально-мнестических функций носит у них двоякий характер. Первичный компонент, связанный непосредственно с патогенным воздействием на мозг и последующим ходом развития по репаративно-компенсаторному пути, сопровождается вторично-депривационным, поскольку большая часть таких детей являются «отказными» и свои дни проводят в домах ребенка.

Психолого-коррекционный аспект у детей, интеллектуально сохранных и имеющих частичный дефект интеллектуально-мнестической сферы, подробно проработан отечественными школами педагогики, психологии и дефектологии, и объем такой помощи должен определяться состоянием ребенка и глубиной осознания им собственного дефекта.

Для детей с глубоким дефектом психических функций наиболее адекватным правилом определения объема психолого-коррекционной помощи может быть следующее: «Давать ребенку столько, сколько он сможет воспринять, и еще немного для того, чтоб быть уверенными, что взял все».

Всякий раз, когда заходит речь об оказании таким детям психолого-педагогической поддержки, возникает вопрос о реабилитации. Паллиативный статус (Приказ МЗ РФ №193н от 14.04.2015) подразумевает отсутствие реабилитационного потенциала. В случае с детьми, перенесшими тяжелую мозговую катастрофу (травматические и аноксические поражения головного мозга) за пределами перинатального периода, – это положение видится хоть как-то оправданным, но в отношении детей с врожденной патологией ЦНС вряд ли. Поскольку развитие их идет по репаративному пути, пути компенсации функциональной недостаточности дефектной ткани, и протекает этот процесс до тех пор, пока идет постнатальный онтогенез. И общество не вправе лишать таких детей психолого-педагогической поддержки. Не в рамках реабилитации, подразумевающей восстановление каких-либо из утраченных функций, но в рамках коррекционных и развивающих занятий, соответствующих уровню их психического развития.

Планирование такой поддержки должно опираться на доступные методы объективизации состояния ребенка в «паллиативном статусе». На настоящий момент комплексная оценка состояния такого ребен-

ка производится на основе данных, составляющих раздел Status praesens медицинской карты. Опыт показывает, что формально правильно оформленная медицинская карта такого ребенка может дать весьма ограниченный объем информации об уровне восприятия, степени сохранности интеллектуально-мнестических функций, развития эмоциональной сферы и т.д. В принципе, такого рода экспертизу в состоянии провести медико-психолого-педагогическая комиссия, но она не может проводиться с целью оценки динамики состояния, для планирования внутренних показателей работы паллиативного центра, в конце концов – для оценки динамики состояния ребенка. Для этого нужны специальные технологии объективизации состояния ребенка.

Таких технологий – простых и понятных и врачу, и среднему медицинскому, и немеди-

цинскому персоналу, и объединяющих воедино их оценки и познания – на настоящий момент нет и создание их в виде оценочных шкал с возможностью предоставления информации в цифровом формате видится крайне необходимым. Причиной тому – настоятельная потребность в дифференцировке детей с тяжелыми поражениями головного мозга по выраженности неврологического и, что не менее важно, интеллектуально-мнестического дефекта с выходом на конкретные подходы и схемы оказания им не только мероприятий по уходу, симптоматической медикаментозной терапии и, в ряде случаев, респираторной поддержки.

Такие дети нуждаются и в психолого-педагогической коррекции, и в реабилитационных мероприятиях сообразно их клиническому статусу и уровню психического развития.

Литература

1. *Микиртичан Г.Л.* Отношение общества к неизлечимо больным детям: историко-культуральный анализ // Вопросы современной педиатрии, 2012, т. 11, №1, с. 188–196.

Авторы

<i>СОКОЛОВ Павел Леонидович</i>	Д. м. н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38
<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	Д. м. н., профессор, академик РАЕН, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38
<i>ТРУХАН Александр Николаевич</i>	Заведующий Педиатрическим отделением Московского центра перинатальной помощи детям ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Москва, ул. Чертановская, 58а
<i>ЛАПШИНА Наталья Владимировна</i>	Врач-невролог ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38

Коренева М.В., Демкина С.И.

ОСОБЕННОСТИ СЕСТРИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента
здравоохранения города Москвы»

Koreneva M.V., Demkina S.I.

PECULIARITIES OF NURSING CARE OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

State Budgetary Healthcare Institution 'Z.A. Bashlyaeva Children's Municipal Clinical Hospital
of the Healthcare Department of Moscow'

Резюме

Нарушения анатомического строения сердца и магистральных сосудов являются одной из самых распространенных аномалий развития у детей. В статье дается определение понятия «врожденный порок сердца», приводятся статистические данные частоты рождения детей с данной патологией как в мире, так и в России. Описаны причины и факторы риска, приводящие к формированию врожденного порока сердца у ребенка. Количество типов врожденных пороков сердца составляет более десяти, поэтому классификаций также существует большое количество. Авторами представлена наиболее простая, но в то же время информативная классификация. По каждому типу представлены клинические признаки проявления заболевания, особенности течения. Подчеркивается важность своевременной диагностики и лечения. Описываются особенности сестринского наблюдения и ухода за детьми с врожденными пороками сердца. В статье представлен опыт работы школы для родителей детей с врожденным пороком сердца.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, белые пороки, синие пороки, признаки сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, кардиальный синдром, дигоксин

Abstract

Disturbance in the anatomical structure of the heart and major vessels is one of the most widely spread abnormalities in children. The article defines the term 'a congenital heart defect' and describes statistical data regarding the frequency of birth of children with the pathology both in the world and in Russia. The reasons and factors of risk causing the formation of a congenital cardiac defect in a child are described. There are over ten types of congenital cardiac defects and a great number of classifications. The authors submit the simplest and informative classification. Clinical signs of the disease and peculiarities of the course are presented for every type. The importance of timely diagnosis and treatment is stressed. Nursing care characteristics of children with congenital cardiac defects is described. The article presents the experience obtained at schools that can be used by parents of children with congenital heart defect.

Key words: congenital heart disease, white flaws, blue flaws, signs of heart failure, myocardial infarction, cardiac syndrome, digoxin

Введение

Врожденные пороки сердца являются одним из самых частых среди врожденных пороков развития. На сегодняшний день рождение детей

с врожденным пороком сердца не уменьшается. Мировая статистика показывает, что частота рождаемости детей с врожденными пороками составляет 6–8 на 1000 живых родов.

По данным патологоанатомических исследований, в 1,9% всех существующих причин смертности новорожденных виновны врожденные пороки сердца. Показатель младенческой смертности от аномалий кровообращения в настоящее время составляет 15,1 на 10 000 родившихся живыми. При отсутствии вмешательства у детей с врожденными аномалиями кровообращения на первом году жизни погибает от 30 до 50% новорожденных и младенцев. Остальные переживают этот критический возраст, однако прогрессирующая сердечная недостаточность и другие осложнения болезни приводят к смерти в более позднем детском возрасте или тяжелой инвалидности.

Очень важным для этих детей является своевременная диагностика патологии и проведение соответствующей хирургической коррекции, позволяющей избежать осложнений и ранней инвалидизации.

Роль сестринского персонала в выхаживании детей с пороками сердца очень значима и неопределима. Именно от правильного сестринского ухода в послеоперационном периоде зависит, насколько быстро ребенок выздоровеет. Для качественного и успешного выхаживания детей с врожденными пороками развития медицинские сестры должны иметь высокую квалификацию, учитывающую особенности ухода и лечения детей с данной патологией.

Материалы

Врожденные пороки сердца представляют собой весьма обширную и разнородную группу заболеваний, в которую входят как относительно легкие формы, так и состояния, несовместимые с жизнью ребенка. Врожденные пороки сердца образуются вследствие нарушений процессов эмбриогенеза сердца или задержки его нормального формирования в постнатальном периоде. Установить конкретные причины формирования ВПС у ребенка чрезвычайно трудно. Формирование ВПС связывают с: заболеваниями хромосомного аппарата; неблагоприятными воздействиями факторов внешней среды; внутриутробными инфекциями; неблагоприятными воздействиями во время беременности (курение, алкоголь, наркотики, медикаменты, заболевания матери). Имеются данные, что синдромальные причины при ВПС выявляются у 6–40% детей, а моногенная природа ВПС встречается в 8% случаев.

Специалисты выделяют факторы риска, которые могут увеличить вероятность рождения ребенка с ВПС. К ним относят:

1. Наследственный фактор:
 - у кого-либо из членов семьи со стороны обоих родителей была какая-либо врожденная патология (не только врожденный порок сердца);
 - врожденный порок сердца у матери;
 - от предыдущих беременностей рождались дети с врожденными пороками сердца.
2. Возраст матери старше 35 лет, отца – 45–50 лет.
3. Вредные воздействия на плод в первые три месяца беременности:
 - вредные привычки (алкоголь, никотин, наркотики и т. д.);
 - инфекция, перенесенная матерью в первом триместре, включая банальный грипп и ОРВИ;
 - контакт с больными краснухой;
 - прием лекарств, особенно антибиотиков, в первом триместре беременности.
4. Хронические заболевания матери:
 - гормональные и обменные заболевания, особенно сахарный диабет;
 - системные заболевания соединительной ткани (ревматизм);
 - гипертоническая болезнь;
 - хронические инфекции у матери (цитомегаловирус, уреоплазма, герпес).
5. Воздействие радиоактивного излучения (не только во время беременности, но и до ее наступления).
6. Профессиональные вредности (работа матери на химических производствах, контакт с красителями, в том числе это касается и медицинских работников отделения реанимации и интенсивной терапии, операционного блока).

Врожденные пороки сердца – это аномалии морфологического развития сердца, его клапанного аппарата и магистральных сосудов, возникшие на 2–8-й неделе внутриутробного развития в результате нарушения процессов эмбриогенеза. Эти дефекты могут встречаться изолированно или в сочетании друг с другом.

Врожденные пороки условно делят на 2 группы:

1. Белые (бледные, с лево-правым сбросом крови, без смешивания артериальной и венозной крови). Включают 4 группы:
 - с обогащением малого круга кровообращения (открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, АВ-коммуникация и т. д.);

- с обеднением малого круга кровообращения (изолированный пульмональный стеноз и т. д.);
- с обеднением большого круга кровообращения (изолированный аортальный стеноз, коарктация аорты и т. д.);
- без существенного нарушения системной гемодинамики (диспозиции сердца – декстро-, синистро-, мезокардии; дистопии сердца – шейная, грудная, брюшная).

2. Синие (с право-левым сбросом крови, со смешиванием артериальной и венозной крови). Включают 2 группы:

- с обогащением малого круга кровообращения (полная транспозиция магистральных сосудов, комплекс Эйзенменгера и т. д.);
- с обеднением малого круга кровообращения (тетрада Фалло, аномалия Эбштейна и т. д.).

У новорожденных с цианотическими врожденными пороками сердца отмечается цианоз (синюшность) кожных покровов и слизистых оболочек. Синюшность усиливается при малейшем напряжении: сосании, плаче ребенка. Белые пороки сердца проявляются побледнением кожи, похолоданием конечностей.

Дети с врожденными пороками сердца обычно беспокойные, отказываются от груди, быстро устают в процессе кормления. У них появляются потливость, тахикардия, аритмии, одышка, набухание и пульсация сосудов шеи. При хроническом нарушении кровообращения дети отстают в прибавлении веса, росте и физическом развитии. При врожденных пороках сердца обычно сразу после рождения выслушиваются сердечные шумы. В дальнейшем обнаруживаются признаки сердечной недостаточности (отеки, кардиомегалия, кардиогенная гипотрофия, гепатомегалия и др.).

По клиническим проявлениям врожденные пороки сердца можно объединить в 4 синдрома:

Кардиальный синдром (жалобы на боли в области сердца, одышку, сердцебиение, перебои в работе сердца; при осмотре – бледность или цианоз, набухание и пульсация сосудов шеи, деформация грудной клетки по типу сердечного горба; пальпаторно – изменения АД и характеристик периферического пульса, изменение характеристик верхушечного толчка при гипертрофии/дилатации левого желудочка, появление сердечного толчка при гипертрофии/дилатации правого желудочка, систолическое/диастолическое кошачье мурлыка-

нье при стенозах; перкуторно – расширение границ сердца соответственно расширенным отделам; аускультативно – изменения ритмичности, силы, тембра, монолитности тонов, появление характерных для каждого порока шумов и т. д.).

Синдром сердечной недостаточности (острая либо хроническая, право- либо левожелудочковая, приступы одышки и цианоза и т. д.).

Синдром хронической системной гипоксии (отставание в росте и развитии, симптомы барабанных палочек и часовых стекол и т. д.).

Синдром дыхательных расстройств (в основном при ВПС с обогащением малого круга кровообращения).

Осложнениями врожденных пороков сердца могут стать бактериальный эндокардит, полицитемия, тромбозы периферических сосудов и тромбозы сосудов головного мозга, застойные пневмонии, одышечно-цианотические приступы, стенокардитический синдром или инфаркт миокарда.

Диагностика заболевания включает в себя следующие виды медицинских мероприятий:

1. Эхокардиография, которая выполняется фетально. С ее помощью осуществляется диагностирование признаков врожденного порока сердца еще в период беременности.
2. Фонокардиография. Фиксирование шумов для последующей их оценки.
3. Проведение УЗИ сердца после рождения ребенка.
4. Электрокардиография.
5. Рентген грудной клетки. С помощью рентгена имеется возможность оценить размеры, контуры и месторасположение сердца.
6. Пульсоксиметрия. Обследование, посредством которого можно получить информацию о содержании кислорода и его недостатка в периферических тканях.
7. Томография. Используется в случае редкого вида врожденного порока.
8. Анализ крови: общий и биохимический. Благодаря анализу предоставляется возможность оценивания степени насыщения крови.

Большинство врожденных пороков сердца требуют хирургического лечения, успех которого зависит от того, в каком состоянии ребенок поступает на операцию. Дети, не получавшие медикаментозного лечения до операции, дети в критическом состоянии или с серьезными сопутствующими заболеваниями имеют исходно неблагоприятный прогноз операции.

Отделение кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы» открылось 1 июля 2013 г. и рассчитано на 30 коек. Оно предназначено для оказания экстренной и плановой специализированной помощи детям с рождения до 18 лет с патологией сердца и сосудов. Ежегодно в отделении проходят лечение более 1500 детей. Основной поток составляют школьники – 58%, 27% занимают грудные дети. Большую часть занимают дети с пороками сердца, на втором месте – с артериальной гипертензией, третье место приходится на детей с тахикардиями.

Отделение располагает кабинетом функциональной диагностики, оснащенный современным оборудованием, что позволяет проводить обследование детей как в будни, так и в выходные дни.

Непосредственно на базе отделения проводятся:

- электрокардиография покоя и с функциональными пробами;
- тест шестиминутной ходьбы;
- клиноортостатическая проба (КОП);
- суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру;
- суточный мониторинг артериального давления (СМАД);
- эхокардиография (ЭХО-КГ);
- стресс-ЭХО-КГ (ЭХО-КГ в условиях дозированной физической нагрузки).

Ежегодно проводится более 2000 ЭКГ, 400 СМАД, 700 ХМ и более 1800 ЭХО-КГ.

Кроме того, отделение располагает возможностью выполнения следующих лабораторных исследований:

- определение уровня кардиомаркеров крови (тропонин I и креатинфосфокиназа МВ-фракция);
- определение уровня МНО.

Все перечисленные тесты выполняются в течение нескольких минут, являются высокочувствительными и специфичными, что помогает в верификации характера повреждения миокарда

Тропонин I – один из белков, присутствующий в сердечной мышце и участвующий в ее сокращении. Является ранним тестом диагностики поражения сердечной мышцы.

Креатинфосфокиназа – это фермент, который содержится в различных тканях, преимущественно мозга, скелетных мышц, сердца. Выступает катали-

затором важных биохимических превращений, дает энергетическую основу для сокращения мышц.

По уровню этого фермента в крови судят о повреждениях мышц.

МНО, или международное нормализованное отношение, – показатель свертываемости крови, часть комплекса анализов для диагностики кровоточивости и тромбообразования. Проведение данного теста необходимого для подбора и контроля эффективности антикоагулянтной терапии детям с протезированными клапанами и выявленными тромбозами.

Учитывая специфику заболеваний сердечно-сосудистой патологии у детей, существуют особенности сестринского наблюдения и ухода.

Медицинская сестра детского кардиологического отделения должна владеть следующими манипуляциями:

1. Подсчет и оценка ЧСС, ЧДД;
2. Измерение АД;
3. Подсчет и оценка суточного баланса жидкости;
4. Визуальная оценка состояния ребенка;
5. Регистрация ЭКГ;
6. Работа с кардиомонитором, оценка SO₂;
7. Оценка КЩС;
8. Оказание неотложной помощи при апноэ, коллапсе, обмороке, тахикардии;
9. Ориентация в проблемах пациента, связанных с сердечно-сосудистой патологией.

В кардиологическом отделении с помощью современных кардиомониторов, пульсоксиметров медицинские сестры контролируют ЧСС, ЧДД, сатурацию.

Кроме мониторинга жизненноважных показателей под их контролем находится газовый состав крови, в котором важными показателями являются Ph (ацидоз или алкалоз), парциальное давление углекислого газа и кислорода.

Особое место в работе медицинской сестры кардиологического отделения занимает выполнение назначений врача, контроль приема лекарственных препаратов, наблюдение за реакцией на прием препаратов, так как порой они очень специфичны, требуют четкой дозировки и кратности применения. Особую специфичность имеет медицинский препарат, который называется дигоксин. Данное лекарственное средство дается только под контролем ЧСС и только при ЧСС свыше 120 ударов у грудных детей, у детей старше года по указанию врача.

Дигоксин является сердечным гликозидом и обладает следующими действиями.

Основным его терапевтическим эффектом является кардиотоническое действие (повышение функциональной активности сердца).

Инотропное действие – усиление сократительной способности миокарда (мышца сердца) за счет увеличения концентрации ионов кальция, ответственных за процесс сокращения мышечных волокон. При этом сам процесс сокращения (систола) становится более мощным, энергичным и менее продолжительным по времени, а время расслабления миокарда (диастола) удлиняется.

Отрицательное хронотропное действие проявляется в снижении частоты сокращений сердца за счет прямого влияния на синусовый узел (генерирует импульсы, заставляющие сердце сокращаться) и опосредованного действия на структуры вегетативной нервной системы.

Вазоконстрикторное действие – повышение тонуса сосудов, что улучшает кровоток в них совместно с усилением сокращений сердца.

Увеличивает оксигенацию легких за счет непосредственного влияния на хеморецепторы в ответ на гипоксию (снижение насыщения крови кислородом).

Важным разделом работы медицинской сестры является контроль температуры тела. Может показаться, очень простая манипуляция, но она очень информативная и необходимая. Измерение температуры тела проводится утром и вечером. В некоторых случаях измерение температуры тела необходимо каждые три часа.

Часто после операции необходимо проводить санацию верхних дыхательных путей для улучшения дыхательной функции ребенка. Медицинской сестрой проводится аспирация из носа, ротоглотки, трахеи и бронхов. Для этого используется электроотсос и стерильные одноразовые катетеры.

Ежедневно сестринский персонал отделения проводит учет водного баланса. Водный баланс – это соотношение количества потребленной и выделенной жидкости ребенком за сутки. Это необходимо осуществлять для выявления скрытых отеков и контроля действия диуретических средств.

Некоторые пациенты требуют долгой инфузионной терапии, поэтому правильный уход за центральным венозным катетером (ЦВК) является важной частью работы медицинской сестры. Во избежание катетер-ассоциированных инфекций медицинские

сестры отделения выполняют смену повязок, обработку кожи, осмотр состояния катетера, промывания ЦВК и «замков» согласно всем инструкциям и санитарно-эпидемиологическому режиму.

Медицинские сестры кардиологического отделения также обучены технике постановке ПВК.

Кормление через назогастральный зонд очень частая манипуляция в работе медицинской сестры детского кардиологического отделения. У недоношенных или тяжелобольных детей отсутствует глотательный и сосательный рефлекс, поэтому они не способны самостоятельно питаться, пищу получают через специальное устройство – назогастральный зонд.

Показанием к кормлению через зонд являются не только отсутствие данных рефлексов, но и до- и послеоперационный период, быстрая утомляемость при кормлении, что часто наблюдается у детей с ВПС.

В зависимости от степени тяжести состояния ребенка может находиться в обычной палате с мамой или в палате интенсивной терапии.

Палаты интенсивной терапии оснащены подводкой к кислороду, наличием кардиомонитора, перфузоров.

Медицинские сестры имеют необходимые знания и практические навыки по оказанию неотложной помощи ребенку. На посту медицинской сестры имеется дефибриллятор и мешок Амбу для оказания экстренной медицинской помощи.

На базе кардиологического отделения работает школа для родителей детей с пороками сердца. С родителями работают врачи, профессора, психологи.

Во время данных встреч медицинские работники рассказывают им о заболевании ребенка, повышают знания семьи о ВПС, обучают навыкам ухода за ребенком с пороком сердца, оказывают психологическую поддержку в период эмоционального стресса, связанного с заболеванием.

Медицинские сестры также участвуют в этом, активно работают с родителями, обучают их уходу за детьми с врожденными пороками сердца.

Выводы

Врожденные пороки сердца – очень тяжелые заболевания, которые ставят под угрозу жизнь маленького человечка. Очень нужно говорить об этом – это необходимо прежде всего тем родителям, чьи дети родились с врожденным пороком

сердца, и тем женщинам, которые входят в группу риска по рождению детей с таким заболеванием. Людям, столкнувшимся с этим заболеванием, необходимо знать как его причины и особенности протекания, так и методы лечения. Современный уровень развития медицины позволяет челове-

ству справляться со многими ранее неизлечимыми недугами.

И помочь в такой борьбе сможет прежде всего четкое представление о природе болезни, понимание смысла тех или иных медицинских манипуляций и, безусловно, родительская любовь и поддержка.

Литература

1. *Аббакумов С.А.* Боли в области сердца / С.А. Аббакумов, И.Г. Аллилуев, В.И. Маколкин. М.: Медицина, 2005.
2. *Бакулев А.Н.* Врожденные пороки сердца / А.Н. Бакулев, Е.Н. Мешалкин. М.: 2009.
3. *Бакулев А.Н.* Большая медицинская энциклопедия. Т. 25 / А.Н. Бакулев. М.: Советская энциклопедия, 1982.
4. *Вишневский А.А.* Врожденные пороки сердца и крупных сосудов / А.А. Вишневский, Н.К. Галанкин. М.: 1982.
5. *Зеленин В.Ф.* Пороки сердца / В.Ф. Зеленин. М.: 2008.
6. *Констант Дж.* Клиническая диагностика заболеваний сердца у детей (кардиолог у постели больного) / пер. с англ. М.: ООО «Бином-Пресс», 2007.
7. *Кузнецов В.М.* Сестринское дело в кардиологии. Ростов-н/Д.: Феникс, 2008.
8. *Мухина С.А., Тарковская И.И.* Практическое руководство к предмету «Основы сестринского дела». М.: Редник, 2012.
9. Патология детей младшего возраста. Ч. 1: учебное пособие / В.О. Быков, Э.В. Водовозова, С.А. Душко, Г.Н. Губарева, И.Г. Кузнецова, Е.В. Кулакова, Л.Н. Леденева, Э.В. Миронова, Т.А. Попова, И.А. Стременкова, Е.В. Щетинин. Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2011.
10. *Тульчинская В.Д., Соколова Н.Г., Шеховцова Н.М.* Сестринское дело в педиатрии. Ростов-н/Д.: Феникс, 2013.

Авторы

<i>ДЕМКИНА Светлана Ивановна</i>	Главная медицинская сестра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы». E-mail: dsi64@bk.ru
<i>КОРЕНЕВА Мария Владимировна</i>	Медицинская сестра палатная Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы». E-mail: maria.vladimirovnaa@gmail.com

Батоев С.Д.

ЧИТИНСКАЯ И ВЕРХНЕУДИНСКАЯ ОБЩИНЫ СЕСТЕР МИЛОСЕРДИЯ В ИСТОРИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЗАБАЙКАЛЬЯ

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

Batoyev S.D.

CHITA AND VERKHNEUDINSK NURSE COMMUNITY IN HEALTHCARE HISTORY OF THE TRANSBAIKAL REGION

St.Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow

Резюме

Основной целью всесторонней подготовки сестер милосердия Российского Общества Красного Креста стало обеспечение квалифицированного медицинского ухода и лечебной помощи больным и раненым военнослужащим. В военных госпиталях могли служить только члены Общины сестер милосердия. Учитывая военно-политическую ситуацию на Дальнем Востоке в начале XX века, в Забайкальской области были открыты Читинская и Верхнеудинская Общины сестер милосердия. Лечебные учреждения и персонал Общины функционировали на благотворительные средства, и вся их деятельность была направлена на оказание преимущественно бесплатной медицинской помощи не только военным чинам, но и обратившимся местным жителям. Получила развитие хирургическая, терапевтическая, акушерская медицинская помощь, оспопрививание. Внедрялись новые методы рентгенологического и лабораторного исследования. Таким образом, создание Читинской (1901 г.) и Верхнеудинской (1907 г.) Общин сестер милосердия при слабо организованной гражданской медицине сыграло положительную роль в повышении доступности и качества лечебной помощи всему населению Забайкальской области.

Ключевые слова: война, Чита, Верхнеудинск, Общество Красного Креста, Община, сестра милосердия

Abstract

The main purpose of comprehensive training of nurses from the Russian Red Cross Society was to provide for a qualified medical care and aid to the ill and wounded military service men. Only members of the Nurse Community could work at military hospitals. Considering the military and political situation in the Far East of Russia in the beginning of the 20th century, Chita and Verkhneudinsk Nurse Communities were started in the Transbaikal Region. Medical institutions and personnel within the Community used the contributions and their total activity was aimed at the provision of primarily free medical aid not only to military service men but also to local people. Surgical, therapeutic, obstetric medical aid and smallpox vaccination were developed. Methods of X-ray and laboratory investigations were introduced. Thus, in poorly developed civil medicine, formation of Chita (1901) and Verkhneudinsk (1907) Nurse Communities produced a positive effect on the increased affordability and quality of therapeutic aid provided to the people of the Transbaikal region.

Key words: war, Chita, Verkhneudinsk, Red Cross Society, Community, a nurse

22 августа 1864 года в Женеве состоялось подписание акта, по-которому больные и раненые воины независимо от национальности получали право пользоваться помощью врачей, объединившихся в Общество Красного Креста. Спустя три года к этой конвенции примкнула и Россия, имевшая еще со времен Крымской войны 1853–1856 гг. свою Общину сестер милосердия [1, с. 19–20]. 3 мая 1867 года император Александр II утвердил Устав Общества попечения о раненых и больных воинах, переименованного в 1879 году в Российское Общество Красного Креста [2, с. 159]. С 1880-го по 1917 г. Российское Общество Красного Креста находилось под высочайшим покровительством Ее императорского величества государыни императрицы Марии Федоровны. В 1909 году Главное управление РОКК находилось в городе Санкт-Петербурге на улице Инженерной, 9¹. Целью данной статьи является анализ обстоятельств зарождения Читинской и Верхнеудинской (Улан-Удэ) Общин сестер милосердия РОКК в Забайкалье, сыгравших также положительную роль в системе охраны здоровья гражданского населения. Отсюда задачами нашего исследования являются выявление предпосылок для организации Общин сестер милосердия в Забайкалье, условий и возможностей для их эффективной деятельности.

Основой Российского Общества Красного Креста являлись Общины сестер милосердия, поскольку именно сестры, как работники среднего звена, претворяли в жизнь идеи и принципы Общества [1, с. 36]. Крестовоздвиженская община сестер милосердия, основанная в период Крымской войны (1854) Н.И. Пироговым, положила начало подготовке в России этого очень важного звена квалифицированных медицинских работников для ухода за больными и ранеными [3, с. 141]. С 1867 г., когда Россия вступила в Женевскую международную организацию Красного Креста, подготовка сестер милосердия стала одним из основных разделов работы Российского Общества Красного Креста. В отличие от других губерний в Приамурском генерал-губернаторстве до середины 1890-х годов не было ни одной Общины сестер милосердия, не существовало и соответствующих обучающих курсов (с 1884-го

по 1906 г. Забайкальская область входила в состав Приамурского генерал-губернаторства). Руководство Российского Общества Красного Креста не инициировало их создание, а местная общественная жизнь еще не отличалась активностью. Первые курсы по подготовке сестер милосердия были организованы во Владивостоке в 1894 году. Примечательно, что врачи города выразили готовность читать лекции безвозмездно. Обучение прошли 10 человек, все они успешно сдали экзамены в присутствии военного губернатора области [4, с. 243].

Итак, Читинское местное управление Российского Общества Красного Креста начало функционировать самостоятельно 8 мая 1894 г., и тогда же возник вопрос о подготовке сестер милосердия, т. к. военный полугоспиталь и городская больница на 10 коек очень нуждались в сестрах милосердия. С этой целью был организован сбор пожертвований. Денежные средства поступали на сберегательную книжку №271 Читинского отделения государственного банка. На 1 января 1895 года сумма всех пожертвований составляла 129 рублей 20 коп. К 1 июня того же года она увеличилась до 370 рублей 12 коп., и к 1 сентября сумма пожертвований составляла 503 рубля 49 коп. Затем количество пожертвований начало сокращаться, и за два следующих месяца (сентябрь и октябрь 1895 года) было пожертвовано лишь 7 рублей. Пожертвования определенных сумм носили спонтанный характер, а проценты, получаемые по сберегательной книжке, были весьма незначительными [5, с. 88]. Поэтому для открытия Общины сестер милосердия необходимых финансовых средств не хватало. Внешнеполитическая ситуация в 1900 году на российском Дальнем Востоке продолжала оставаться сложной, а проблема нехватки в крае медицинских учреждений и квалифицированного персонала – острой. Общины сестер милосердия с лечебницами, отчасти ее решавшие, действовали только в Хабаровске и Благовещенске [4, с. 245]. Военные действия России 1900 г. на территории Маньчжурии ускорили решение этого вопроса. В подвижных военных госпиталях могли работать только члены Общины сестер милосердия, которых в Забайкальской области не было. Поэтому даже в Читинский лазарет были доставлены шесть сестер милосердия из Петербурга. Эти обстоятельства и заставили Забайкальское местное управление Российского

¹ Государственный архив Республики Бурятия (ГАРБ). Ф.101. Оп.1. Д.3. Л. 82.

Общества Красного Креста на заседании 12 сентября 1900 г. более решительно поставить вопрос об учреждении в Чите Общины сестер милосердия с амбулаторией. «В лечебных учреждениях области не имеется надлежащего ухода за больными, т. к. мужской персонал не всегда пригоден для этого, сестер же милосердия в области нет», – писали в Главное управление Российского Общества Красного Креста участники этого заседания и просили о субсидии в 3800 рублей единовременно и такую же сумму ежегодно для открытия и содержания Общины сестер милосердия с амбулаторией и лечебницей. К 1900 г. Читинское отделение Российского Общества Красного Креста смогло собрать только 2459 рублей, в т. ч. свыше 1500 рублей поступило от благотворительных спектаклей и публичных лекций читинских врачей [6, с. 27–31]. Еще до официального открытия Общины в июле 1900 года Читинское местное управление Российского Общества Красного Креста общало как в Хабаровское окружное управление, так и в Санкт-Петербург об имеющихся десяти добровольных сестрах милосердия, которые могли оказать посильную помощь больным и раненым участникам китайских событий. Но был получен отказ. В военные госпитали предписывалось назначать исключительно сестер, принадлежавших Общинам. Данное предписание было зафиксировано в циркуляре РОКК №275 от 1 августа 1900 года, который на тот момент являлся основным регламентирующим актом по организации отправки санитарного персонала. Добровольные сестры попросту могли скомпрометировать себя и таким образом весь зарождающийся институт сестринского дела и подорвать доверие к нему. Для организации оказания помощи больным и раненым Главное управление РОКК административно поделило зону военных действий с прилегающими территориями на районы. В каждый район был назначен уполномоченный. В Забайкалье им стал главный врач Крестовоздвиженской общины сестер милосердия города Санкт-Петербурга Владимир Павлович Раев. Уполномоченный в составе отряда имени государыни императрицы Александры Федоровны прибыл в Читу 14 августа 1900 года. Отряд состоял из 7 врачей, 48 сестер милосердия (24 крестовоздвиженских, 6 томских, 6 красноярских, 12 московских), 4 санитаров и 1 артельщика, позже был усилен 6 лекарскими помощниками. 12 сентября 1900 года состоялось

заседание Читинского местного управления Российского Общества Красного Креста, участие в котором принял и доктор Раев. В ходе заседания было подготовлено ходатайство на имя Е. М. Ольденбургской об основании в Чите Общины сестер милосердия. В телеграмме от 13 сентября 1900 года данное ходатайство было передано Главному управлению Российского Общества Красного Креста [5, с. 89–90].

В январе 1901 г. разрешение на устройство Общины было получено, выделены необходимые средства. Главное управление Российского Общества Красного Креста направило для ее устройства и содержания в 1901 г. 5000 рублей, по распоряжению императрицы Александры Федоровны – еще 5652 рубля. Для обеспечения будущих потребностей сама императрица пожертвовала Читинской общине сестер милосердия 2000 рублей. Таким образом, в 1901 г. на нужды Общины было получено 13 794 рубля, израсходовано 6236 рублей. Средства пошли на ремонт дома при Читинском женском монастыре, приобретение медицинского оборудования и инструментов для амбулатории, медикаментов для аптеки, книг и наглядных пособий для обучения сестер милосердия, а также на их одежду и питание [7, с. 254–255]. Открытие Общины сестер милосердия в Чите состоялось 3 апреля 1901 года при женском монастыре, но первых больных смогли принять только 9 июня. В штате состояло 3 врача, 5 сестер милосердия, 3 ученицы, 1 санитар [8, с. 68–72]. Прием вели три раза в неделю. По утрам амбулаторный прием осуществляли главный врач Общины К. Д. Кольчевский, врач городской лечебницы А. Л. Цейтлин и врач Соловейчик. За первые семь месяцев 1901 г. больные посетили амбулаторию 1635 раз, в 1902 г. уже было более 5 тыс. посещений. Плата с больных не взималась. Врачи вели прием безвозмездно и лекарства из аптеки Общины больные получали бесплатно. Приготавливали их сестры милосердия под руководством провизора Дзевони. Медикаменты были подарены содержанием аптеки А. Н. Френкелем, аптечную посуду принесли жители города, к которым Община обратилась через газету. В 1908 г. в амбулатории было принято 6038 больных. Неимущие также получали помощь бесплатно, остальные платили за совет, лекарства, перевязочные материалы не более 20 коп. в специально поставленную в амбулатории кружку. Очень важно, что бесплатную медицин-

скую помощь могли получать как жители Читы, так и близлежащих сел.

В первые годы из-за ограниченности средств Община сестер милосердия могла принять для обучения не больше пяти женщин, решивших избрать эту очень нелегкую профессию. Устав Общины предъявлял к сестрам милосердия очень строгие требования. «Сестра милосердия должна быть прежде всего лицом, умело ухаживающим за больным, своим умелым и нежным уходом способствующим правильному действию предписанного врачом режима. Она способствует своей выдержкой, своим мягким к больному отношением прежде всего нравственному его успокоению, она во всем помогает больному, следя за всей окружающей его обстановкой и не брезгая даже черной работой. Присвоение звания сестры милосердия Российского Общества Красного Креста может быть дано лишь по убеждению Совета в полной санитарной и нравственной подготовке испытуемой к предстоящему ей трудному делу. Служение сестры безвозмездно. Бескорыстие должно быть первым условием ее христианского призвания. Сестры не имеют права принимать какое-либо вознаграждение или подарки от посторонних учреждений или лиц. Учреждения и лица, пользующиеся услугами сестер, обязаны вносить в кассу Общины установленное вознаграждение за их труд, не передавая его сестре. В случае неблагоприятного поступка сестры она удаляется из Общины и не имеет права носить форму сестры и красный крест...» Медицинские сестры жили в общежитии на полном обеспечении Общины, получая очень скромное жалованье [7, с. 255]. Но при этом многие женщины пишут заявление Забайкальскому Областному инспектору с просьбой о принятии на должность сестры милосердия. Так, обращается дочь читинского мещанина Екатерина Лубникова: «Имею честь покорнейше просить распоряжения Вашего Высококордия о зачислении меня сестрой милосердия г. Читы. 14 июня 1900 г.»².

Община сестер милосердия Российского Общества Красного Креста имела право при наличии специальных средств открывать лечебные учреждения, на базе которых и велась подготовка опытного санитарного персонала. Читинская Об-

щина в первые годы имела только амбулаторию. Обучение велось по программе подготовительного курса сестер милосердия, утвержденной 8 октября 1896 года Главным управлением РОКК. Программа была рассчитана на стандартный годовой курс, именно такой срок обучения устанавливал циркуляр РОКК №18 от 1 октября 1896 года. Обучение состояло из 7 блоков: 1) Анатомия и физиология; 2) Терапевтический блок; 3) Раздел, посвященный гигиене и диететике; 4) Практические сестринские навыки по уходу и наблюдению за пациентами; 5) Обучение дезинфекционно-стерилизационным работам и подготовке материалов и предметов для операций и перевязок; 6) Фармакологический раздел – изучались лекарственные препараты, механизм их действия, обучение навыкам приготовления мазей, отваров, пилюль, горчичников; 7) Хозяйственный раздел предполагал обучение швейному мастерству и приготовлению питания для больных [5, с. 93–94].

Теоретические занятия с ученицами проводил врач К.Д. Кольчевский, практические навыки сестры милосердия в первые годы получали в военном лазарете, где ежедневно несли очередные дежурства. Постепенно увеличивалось количество приходящих в амбулаторию больных. Сестры милосердия вместе с врачом участвовали в приеме больных и на практике осваивали перевязки, основные терапевтические процедуры, выписку рецептов. Навыки ухода за больными они получали во время работы по оказанию медицинской помощи больным на дому. Спрос на такую деятельность постепенно возрастал. Если в 1901 г. сестры Общины провели на дому у больных 119 дней, то в 1902 г. – 230 дней. С апреля 1902 г. сестры вместе с воспитанницами повивальной школы стали проводить в амбулатории Общины бесплатную предохранительную прививку оспы. Таким образом, в течение первого года обучения сестры милосердия Общины получили все необходимые для практической работы знания и успешно выдержали экзамены на звание сестры милосердия. Если с оборудованием амбулатории и обучением сестер дела Общины обстояли вполне благополучно, то размеры занимаемого помещения удовлетворить не могли. Одна комната, которая служила приемной и аптекой, не могла вместить всех больных. Они вынуждены были ожидать своей очереди во дворе. Приходилось отказывать в помощи хирургическим больным из-за отсутствия отдельной

² Государственный архив Забайкальского края (ГАЗК). Ф.1. Оп. 2 (вр). Д. 370. Л. 6.

комнаты с кроватями. В общежитии сестер койки стояли вплотную одна к другой.

В 1902 г. Читинское управление Российского Общества Красного Креста и комитет Общины обратились в Читинскую городскую Думу с просьбой об отводе земли для строительства собственного дома, который смог бы удовлетворить все требования Общины. Городская Дума отклонила эту просьбу как преждевременную. Русско-японская война 1904–1905 гг. вновь ускорила решение этой проблемы. В мае 1904 г. Главное управление Российского Общества Красного Креста предложило деньги на постройку лазарета для раненых воинов с условием, что после окончания войны эти здания останутся в распоряжении Общины сестер милосердия. После длительных обсуждений городская Дума выделила для постройки лазарета на 15 коек участок земли в 2 тыс. квадратных саженей по Большой улице рядом с городской больницей [7, с. 256]. 5 сентября 1904 г. в 12 часов состоялась торжественная закладка нового здания из кирпича, размером 23 на 7 саженей (1 сажень – 2,13 метра), с полуподвалом и деревянными службами: прачечной, баней, двумя амбарами и помещением для санитаров. Проект архитектора Ф.Е. Пономарева, он же руководил строительством. Условия военного времени осложнили строительные работы, и приемка здания состоялась уже после окончания войны 3 декабря 1906 г. Лазарет функционировал на 15 коек [8, с. 68]. Радость переселения Общины в собственное здание была кратковременной. Уже в августе 1907 г. встал вопрос о расширении и необходимости постройки второго здания и переселения в него амбулатории и общежития сестер милосердия. Соответственно улучшились бы условия в общежитии сестер милосердия. Также возникла необходимость увеличить площади лечебницы, особенно хирургических палат, а главное – изолировать стационарных больных от амбулаторных, что приносило большой вред во время эпидемий. В больнице в 1908 г. прошли лечение 432 человека с самыми различными терапевтическими и хирургическими заболеваниями, из них умерли 34 человека. Сделано 240 хирургических операций, умерли 8 человек. Сравнительно большая смертность объяснялась тем, что больница Общины принимала даже самых тяжелых и безнадежных больных, от которых отказалась городская больница.

Стараниями читинского купца Д.Ф. Игнатьева новое деревянное здание было построено до-

вольно быстро, к 1909 г. лечебница расширилась с 15 до 40 коек (хирургическое и терапевтическое отделения), за счет города выделено две койки для рожениц. Таким образом, уже появились возможности для квалифицированной акушерской помощи. С 1910 г. в больнице было выделено десять бесплатных кроватей для сельских жителей, нуждающихся в хирургических операциях (по направлению участковых врачей). С мая 1912 г. по просьбе Забайкальского отдела Всероссийской лиги для борьбы с туберкулезом жители Читы и окрестностей, больные туберкулезом, получили возможность бесплатно лечиться в амбулатории Общины и получать лекарства. Община существовала на частные пожертвования, сборы в пользу Общины от устройства вечеров и гуляний. Читинский военный полугоспиталь платил за работу командированных медицинских сестер. Небольшие суммы давал кружечный сбор в амбулатории, но самый большой доход давала плата за лечение и содержание обеспеченных больных и из других ведомств в лечебнице Общины: в 1908 г. она составила 12 772 рубля. Врачи вели прием без оплаты, получая лишь небольшие суммы на транспортные расходы.

28 марта 1906 г в Чите начал функционировать первый в Забайкальской области рентгеновский аппарат, приобретенный на средства Красного Креста [7, с. 256]. Из-за отсутствия в помещении Общины специальной комнаты, рентгеновский аппарат на первых порах помещался в Читинском ремесленном училище, имевшем электростанцию [8, с. 69]. Руководил кабинетом, а затем и электролечебницей, организованной в 1911 году, доктор Н. Серебренников [9, с. 43]. Технической частью кабинета заведовал (без оплаты) инспектор училища М.И. Васильев и оставался в этой должности до 1924 г., когда кабинет был закрыт. Необходимо отметить, что в 1896–1898 годах рентгеновские кабинеты, оснащенные аппаратами импортного производства, появились в России в крупных клиниках [10, с. 54]. В первый год рентген-кабинет Общины работал ежедневно по два часа, обслуживал больных не только по направлению врачей Общины, но и других лечебных учреждений, частнопрактикующих врачей. Производились рентгеноскопические и рентгенографические исследования, лечение терапевтических больных. В 1908 г. было проведено 81 обследование, из них 10 – бесплатно. Проведены обследования по поводу пулевых ранений

головы, конечностей, живота, нарыва в головном мозгу, гнойника в легком. Исследовались области печени, мочевого пузыря, проведена «рентгенизация» двусторонней опухоли шейных лимфатических узлов. Таким образом, все результаты нового метода диагностики и лечения анализировались, систематизировались и имели научно-прикладное значение.

С Общиной сестер милосердия Российского Общества Красного Креста связана деятельность многих известных читинских врачей. Одна из них – Прасковья Ивановна Макарова-Соболева – одна из первых в Забайкалье женщин-врачей [11, с. 276]. Она родилась в Нерчинске 5 октября 1883 г., в сентябре 1911 г. окончила Петербургский женский медицинский институт и возвратилась в Читу. 1 ноября 1911 г. ее утвердили на должность старшего ординатора лазарета Общины Красного Креста, специализировалась по акушерству и гинекологии. По совместительству Прасковья Ивановна исполняла обязанности врача женского епархиального училища, занималась частной практикой. Вместе с мужем – известным читинским врачом-офтальмологом Н.Н. Макаровым – она активно участвовала в работе Забайкальского общества врачей, выступала с сообщениями о сложных случаях в своей гинекологической практике. Так, ею был подготовлен доклад на тему «О местном влиянии рентгеновских лучей на злокачественные опухоли» в 1914 г. Умерла 2 марта 1929 г.

В марте 1912 г. главным врачом Читинской Общины был назначен переведенный из Верхнеудинского лазарета Красного Креста врач-хирург Август Генрихович Легер. Опытный хирург, он оставил в Верхнеудинске (Улан-Удэ) благодарную память, были даже предложения назвать его именем одну из улиц города. Как и П.И. Макарова-Соболева, он стал не только руководителем лечебницы, преподавателем для медицинских сестер, оперирующим хирургом, но и деятельным членом Забайкальского Общества врачей. В январе 1914 г. его избрали заместителем председателя Забайкальского Общества врачей, он не раз выступал с сообщениями по вопросам хирургии («Редкий случай послеоперационной грыжи» и др.). С началом 1-й мировой войны многие врачи были мобилизованы и отправлены на фронт [7, с. 257]. В 1914 году старший врач лазарета хирург А.Г. Легер вместе с Общиной сестер милосердия ушел на фронт

Первой мировой войны³. 18 февраля 1913 г. военный губернатор Забайкальской области Кияшко издал приказ следующего содержания: «Посетив сегодня внезапно Общину Красного Креста сестер милосердия и ознакомившись с внутренними порядками ее, нашел, что порядок и чистота выше всякой похвалы, пища отличная. За столь блестящее состояние Общины и внимательное отношение к обязанностям объявляю мою благодарность врачам Легеру и Макаровой-Соболевой и всему медицинскому персоналу...»

Читинская Община Красного Креста осталась без главного врача и опять вынуждена была в 1916 г. способствовать переводу из Верхнеудинского лазарета опытного хирурга Александра Ивановича Христова (1871–1920). Выпускник медицинского факультета Московского университета (1897), он проработал около десяти лет хирургом в Одесской городской больнице и столько же городским врачом Троицкосавска и Верхнеудинска, консультантом лазарета Красного Креста [11, с. 508]. В 1914 г. за заслуги по Обществу Красного Креста был награжден орденом Святого Станислава. С великим сожалением восприняло Верхнеудинское местное управление Российского Общества Красного Креста сообщение о переводе А.И. Христова в Читу: «Уход его очень тяжело отзовется на деятельности лазарета Красного Креста. Исполняя обязанности главного врача лазарета в данное время, Христов за 4-месячный срок заведования лазаретом отлично поставил дело. Присутствие Христова в Верхнеудинском лазарете как единственного хирурга в городе крайне необходимо». И все же в 1917 г. А.И. Христов переехал в Читу. Работал в больнице ст. Чита-1 и старшим врачом лазарета Красного Креста, возглавлял Забайкальское Общество врачей. В апреле 1920 г. его командировали в Харбин сопровождать вагон с сыпнотифозными семенами. В этом военно-санитарном вагоне Александр Иванович заразился сыпным тифом и умер в железнодорожной больнице ст. Маньчжурия 29 апреля 1920 г.

К большому сожалению, мы очень мало знаем о судьбах сестер милосердия – воспитанниц читинской Общины. Только благодаря некрологу в газете «Забайкальская новь» за 9 апреля 1919 г. стала известна судьба выпускницы самой первой группы медицинских сестер (1901 г.) Валентины

³ ГАРБ. Ф. 1778. Оп. 1. Д. 31. Л. 51 об.

Петровны Павлуцкой [12]. Вместе с четырьмя другими воспитанницами Общины она с 1904 г. до конца Русско-японской войны находилась на передовой, за что была награждена четырьмя нагрудными медалями. В 1914–1918 гг. участвовала в боевых действиях на Кавказском фронте. В апреле 1918 г. вернулась в Читку с тремя Георгиевскими крестами и продолжила работу в Читинской городской больнице. Ухаживала за тифозными больными и сама заразилась брюшным и сыпным тифом. 7 апреля 1919 г. В.П. Павлуцкая скончалась. «Она обладала удивительным даром отдаваться всею своею душой и всею своей энергией своему тяжелому, беспокойному ответственному делу, – писал в некрологе главный врач больницы А.Л. Цейтлин. – За работой, будет ли это хирургическая, просто ли уход за больным, она была вся со всей своей энергией и огромной любвеобильной душой. Временами приходилось поражаться, откуда все это? Где помещался в ней, истощенной на вид и вечно болезненной, этот родник энергии и любви к человеку? А эта любовь была огромна и, главное, без какого бы то ни было рассудка. Нужно помочь – и в этом все дело. Кто, когда и где – безразлично». Вполне возможно, что таких удивительных, преданных своей профессии людей, как «сестра Валя», среди воспитанниц Общины было немало и со временем мы еще узнаем о них.

Верхнеудинская община сестер милосердия Российского Общества Красного Креста учреждена в 1907 г. Окончательное же устройство по нормальному уставу получила в 1909 году, когда был составлен и открыл свои действия Комитет общин⁴. На одной усадьбе с лазаретом Красного Креста находилась Община сестер милосердия, сестры которой были прикомандированы к лазарету и непосредственно работали в нем. Из отчета лазарета за 1911 год о расходовании денег на содержание видно, что в лазарете также работали служащие, прислуга; был свой гужевой транспорт⁵. В 1911 году при лазарете открылись курсы сестер милосердия^{6, 7}. 1 августа 1911 года установлены по проекту врачей Верхнеудинской Общины следующие правила для поступающих на бесплатные курсы слушательниц:

- 1) Цель курсов – подготовка опытных сестер милосердия для ухода за больными и ранеными в военное время.
- 2) На курсы принимаются признанные Главным врачом Общины вполне здоровыми и работоспособными девицы, вдовы, замужние женщины всех вероисповеданий в возрасте от 17 до 40 лет с образовательным цензом в объеме 5–6 классов гимназии.
- 3) Курс учения продолжается один год.
- 4) Начало учения 1 сентября.
- 5) Число принимаемых должно быть не менее 10 и не более 25.
- 6) Обучение сестер-волонтерок ведется согласно программе, установленной Главным управлением Красного Креста для сестер общины, и делится на теоретическую часть, состоящую в изложении врачами сведений, и на практическую часть – уход за больными и на исполнение всех работ, с ним связанных.
- 7) Преподавание ведется врачами Верхнеудинского лазарета Красного Креста, а также и приглашенными для этой цели посторонними врачами.
- 8) Слушательницам вменяется в обязанность регулярное посещение всех теоретических и практических занятий, во все дни недели, за исключением праздников.
- 9) Пропуск занятий допускается только по уважительным причинам и с ведома Главного врача.
- 10) Лица, манкирующие более 30 дней, исключаются из числа слушательниц.
- 11) В стенах лазарета слушательницы подчиняются всем правилам внутреннего порядка вообще.
- 12) Слушательницы, все приходящие являются на занятия в установленной для них форме: короткое ситцевое платье, белый халат и белая косынка на голове.
- 13) Слушательницы допускаются к практическим занятиям с самого начала учения. Они присутствуют поочередно при амбулаторном приеме, группами при операциях и перевязках, при обходе врачами палатных больных, помогают врачам и сестрам, исполняя под руководством их вначале лишь простейшие работы; по мере приобретения ими зна-

⁴ ГАРБ. Ф. 101. Оп. 1. Д. 7. Л. 18.

⁵ ГАРБ. Ф. 101. Оп. 1. Д. 6. Л. 22.

⁶ ГАРБ. Ф. 101. Оп. 1. Д. 6. Л. 24.

⁷ ГАРБ. Ф. 101. Оп. 1. Д. 7. Л. 8-21.

ний и опытности им поручается более самостоятельная работа.

14) В конце учебного года слушательницы подвергаются экзамену по теории и практике. Показавшие удовлетворительные познания получают звание запасных сестер милосердия – волонтерок и в случае войны приобретают право поступить на службу в отрядах Красного Креста в первую очередь⁸.

3 августа было сделано представление в Главное управление о разрешении открыть курсы и об ассигновании на расходы по преподаванию и по приобретению необходимых руководств в 1911 году – 500 руб., а 8 сентября получено уведомление Главного управления о том, что ходатайство Попечительного Совета удовлетворено. Местное управление вполне присоединилось к идее устройства курсов для вольнослушательниц, признало необходимым оказывать всяческую поддержку в этом деле Общины и разрешило открыть курсы в здании лазарета. Открытие курсов состоялось 15 сентября 1911 года, причем перед началом занятий был отслужен молебен. Всего на курсы записалось 15 слушательниц. В мае 1912 года состоялся первый выпуск запасных сестер Красного Креста военного времени⁹. Такие курсы существовали при Троицкосавском комитете общины сестер милосердия, и 24 января 1913 года выпущено 10 запасных сестер. Одна из таких запасных сестер милосердия, Мария Васильевна Шишменцева¹⁰. Родилась 26 января 1896 года в Амурской области. Окончила Троицкосавскую женскую гимназию¹¹. 18 июня 1914 года перешла на службу в Верхнеудинскую Общину сестер милосердия. Работала в лазарете в должности операционной сестры. Во время Первой мировой войны служила в полевом запасном госпитале № 431. Приказом по войскам 2-й армии Северо-Западного фронта от 26 января 1915 года за № 27 М.В. Шишменцева была награждена Георгиевской медалью 4-й степени за № 47947. С 14 мая 1917 года работает в санитарном поезде № 151. В 1920 году вернулась в Верхнеудинский местный военно-хирургический лазарет Красного Креста на должность хирургической медицинской сестры.

⁸ ГАРБ. Ф. 101. Оп. 1. Д. 7. Л. 8-9.

⁹ ГАРБ. Ф. 101. Оп. 1. Д. 7. Л. 48.

¹⁰ ГАРБ. Ф. 101. Оп. 1. Д. 1. Л. 38.

¹¹ ГАРБ. Ф. 101. Оп. 1. Д. 32. Л. 1-2

Таким образом, в городах Чите и Верхнеудинске на базе военных лазаретов впервые были организованы местные Общины сестер милосердия Российского Общества Красного Креста. Читинская Община сестер милосердия была учреждена в Забайкальской области в 1901 году первой. Верхнеудинская община сестер милосердия была последовательно учреждена в 1907 году и стала второй в регионе. Основной целью формирования Общин сестер милосердия в Забайкалье было прежде всего обеспечение соответствующего ухода за ранеными и больными воинами в условиях неспокойной геополитической ситуации в мире, возникновением частых военных конфликтов, эпидемий инфекционных заболеваний. Отбор на должность сестры милосердия был очень жестким по уровню образования и высоким нравственным критериям, но женщины, избравшие данную стезю, осознанно выполняли свой долг. Полученные теоретические знания и практические навыки сестры милосердия успешно применяли при оказании необходимой квалифицированной медицинской помощи раненым и больным как в период военных действий на передовой, так и в тыловых амбулаторных и стационарных условиях. Необходимо отметить, что забайкальские Общины сестер милосердия функционировали на благотворительные средства, при этом медицинская помощь оказывалась и гражданскому населению на бесплатной основе. В рамках Читинской общины впервые в Забайкалье был успешно внедрен в лечебно-диагностический процесс рентген-аппарат. Получила развитие хирургическая, терапевтическая и акушерская помощь, проводилось имевшее актуальное значение оспопрививание. Безусловно, все эти факторы позволяли соблюдать более высокий уровень медицинского, лечебного обеспечения. Многие из сестер милосердия были отмечены знаками воинской доблести, некоторые погибли при исполнении служебных обязанностей. Итак, учитывая сохраняющийся дефицит квалифицированных медицинских кадров, неразвитую сеть гражданских больниц, лечебные учреждения Забайкальского местного управления Российского Общества Красного Креста, а также Читинская и Верхнеудинская Общины сестер милосердия внесли существенный вклад в повышение доступности и качества государственной системы медицинской помощи не только воинским чинам, но и всему населению Забайкальской области.

Литература

1. *Оксенюк Е.В.* Деятельность Российского Общества Красного Креста в начале XX века (1903–1914). Москва, 2015.
2. Сретенск / Гл. ред. К.К. Ильковский // Энциклопедия Забайкалья. Чита, 2014.
3. *Порудоминский В.И.* Жизнь, ты с целью мне дана. Пирогов. Очерк. Москва. 1981. Выпуск 71.
4. *Романова В.В.* Деятельность Красного Креста в Приамурском генерал-губернаторстве в конце XIX – начале XX в. // История медицины. Москва, 2015. Т. 2. №2. С. 242–251.
5. *Скажутин Д.В.* 115 лет со дня открытия Забайкальской общины сестер милосердия Красного Креста (1901 г.) // Календарь знаменательных и памятных дат истории здравоохранения Забайкальского края. Чита, 2016.
6. *Фадеева А.П.* 125 лет со дня рождения РОКК // Календарь знаменательных и памятных дат истории здравоохранения Читинской области на 1992 г. Чита, 1992.
7. *Цуприк Р.И.* Литературное, историческое и медицинское краеведение // Избранные труды исследователей Забайкалья. Чита, 2014.
8. *Фадеева А.П., Черепанов Ю.А.* 110 лет со дня организации Читинского управления Российского Общества Красного Креста (1894 г.) // Календарь знаменательных и памятных дат истории здравоохранения Читинской области на 2004 г. Чита, 2004.
9. *Лазарева С.И., Сергеев О.И.* Роль городских дум Дальнего Востока в активизации социальной работы (90-е гг. XIX в – 1917 г.). Владивосток, 2006.
10. *Глянцев С.П.* Рождение рентгенологии как врачебной специальности // Материалы международного симпозиума. Актуальные вопросы истории медицины и здравоохранения. Бюллетень НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко. Москва, 2014.
11. Малая энциклопедия Забайкалья (здравоохранение и медицина). Новосибирск: Наука, 2011.
12. *Цейтлин А.Л.* Памяти сестры милосердия В.П. Павлуцкой // Забайкальская новь. 1919. 9 апреля.

Авторы

<i>БАТОВЕВ Сергей Дашидондокович</i>	К. м. н. Врач анестезиолог-реаниматолог. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Адрес: 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38. E-mail: sbatov@list.ru
--	---

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ

(Составлено на основе «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» – International committee of medical journal editors. Uniforms requirements of manuscripts submitted to biomedical journals)

Редакция *не рассматривает* рукописи, не соответствующие требованиям.

Работы, которые уже были опубликованы в других журналах (сборниках трудов), принимаются к рассмотрению только при наличии письменного согласия главного редактора соответствующего издания.

При направлении статьи в редакцию следует руководствоваться следующими правилами:

1.1. Рукопись принимается на рассмотрение при условии, что она не подавалась в другие издания, не размещалась в Интернете и не была опубликована ранее.

1.2. Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции опубликовать ее в издании. Это значит, что Автор соглашается с тем, что Редакция получает исключительные права на использование рукописи (включая фотографии, рисунки, схемы, таблицы и т.п.) в печати и в сети Интернет, на доведение до всеобщего сведения.

1.3. Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента передачи ее для публикации в издании.

1.4. Указанные в п. 1.2 права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия на территории Российской Федерации.

1.5. Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

1.6. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

1.7. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподаватель-

ских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со ссылкой на основную публикацию.

1.8. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции и с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

1.9. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, представленной в рукописи Автором.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕКСТА СТАТЬИ

В редакцию представляются:

- опроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья;
- печатный экземпляр статьи визируется руководителем учреждения, и последняя страница текста статьи в обязательном порядке должна быть подписана всеми авторами, с указанием имени, отчества и фамилии, почтового адреса, телефона и факса (служебного или домашнего) и адреса электронной почты, ученой степени, звания, места работы и должности;
- электронный вариант статьи по электронной почте или на носителе.

1.1.1. Статья должна быть распечатана на бумаге формата А4 (210×297 мм), ориентация книжная. Размеры полей: верхнее – 25 мм, нижнее – 25 мм, левое – 35 мм, правое – 25 мм.

Нумерация страниц осуществляется последовательно, начиная с титульного листа.

1.2. При наборе на компьютере используется шрифт Times New Roman Суг размером 12 пунктов, черного цвета, выравнивание по левому краю. Интервалы между абзацами отсутствуют. Отступ первой строки абзаца – 15 мм.

1.3. Выделения в тексте можно проводить только курсивом или полужирным начертанием букв, но не подчеркиванием. Из текста необходимо уда-

лить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

2. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

Титульный лист статьи должен быть оформлен на русском и английском языках и содержать:

- название статьи;
- фамилию и инициалы авторов на русском языке и в транслитерации;
- полное наименование учреждений, в которых работают авторы с обязательным указанием статуса организации, ее ведомственной принадлежности;
- почтовый адрес (с индексом) учреждения, город, страну;

2.1. Резюме

Резюме статьи должно быть содержательным (отражать основное содержание статьи и результаты исследования) и структурированным (следовать логике описания результатов в статье), компактным, но не коротким (объемом до 200 слов – не более 1500 знаков с пробелами). Резюме является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал; призвано выполнять функцию независимого от статьи источника информации. По резюме к статье читатель должен понять суть исследования или основные идеи обзора, а также определить, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной информации. Настоятельно рекомендуется структура резюме, повторяющая структуру статьи. Резюме должно отражать именно содержание статьи, а не быть повтором главы «Заключение» («Выводы»).

3. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

План построения оригинальных статей следующий: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение» (допускается объединение двух последних разделов в один – «Результаты и обсуждение»), «Выводы» (по пунктам) и «Литература».

- Рекомендуемый объем **оригинальной статьи** не должен превышать 12 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5, лекций – 15, обзора литературы – 20 (стандартная страница машинописного текста содержит 1800 знаков с пробелами).
- При подготовке материалов рекомендуется использовать последние данные (за 5–6 лет),

в обзорах ограничивать библиографический список 50 источниками и минимально цитировать собственные работы.

3.1. Термины и определения

3.1.1. Все термины и определения должны быть научно достоверными.

3.1.2. В тексте также следует использовать международное непатентованное название лекарственных средств. При необходимости можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

3.1.3. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

3.1.4. Желательно, чтобы написания ферментов соответствовали стандарту Enzyme Classification.

3.1.5. Наследуемые или семейные заболевания рекомендуется приводить в соответствии с международной классификацией наследуемых состояний у человека Mendelian Inheritance in Men (<http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim>).

3.1.6. Названия микроорганизмов должны быть выверены по изданию «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского) или в соответствии с «Энциклопедическим словарем медицинских терминов» (в 3 томах, под ред. Б.В. Петровского).

3.1.7. Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов, допускаются аббревиатуры словосочетаний, наиболее часто повторяющихся в тексте. Все вводимые Автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании.

3.2. Графики, схемы, рисунки, фотографии

Объем **графического материала** – минимально необходимый.

Если рисунки ранее уже публиковались, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию. Рисунки и схемы желательно дублировать в отдельном файле.

В отдельном файле прилагаются **подписи** к рисункам в порядке их нумерации.

В тексте статьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

3.2.1. Графики, схемы, диаграммы и фотографии должны быть обозначены как рисунки, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь

название (подрисуючную подпись) и при необходимости примечания. Они не должны повторять содержание таблиц.

3.2.2. Графики, схемы и диаграммы принимаются в электронном варианте в форматах Adobe Illustrator, а фотографии – в формате TIFF (разрешение 300 dpi).

3.2.3. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3D-модели для гистограммы.

3.2.4. На фотографиях необходимо указать особенности стрелками или иными символами. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

3.2.5. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.

3.2.6. Недопустимо использование «сдвоенных», «строенных» и т. п. рисунков. Несколько изображений, объединенных в один рисунок, должны быть обозначены литерой («а», «б», «в» и т. д.) с обязательным описанием того, что на них изображено в рамках общей подрисуючной подписи.

3.2.7. Все используемые символы (стрелки, окружности и т. п.) должны быть объяснены. Все используемые сокращения должны быть расшифрованы в алфавитном порядке в конце общей подрисуючной подписи.

3.2.8. В подписях к микрофотографиям указывается метод окраски и увеличение.

3.3. Список литературы

3.3.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Ссылки на источники следует обозначать (представлять) в тексте арабскими цифрами в квадратных скобках и располагать в конце предложения. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

3.3.2. Правильное описание используемых источников в списке литературы, наиболее значимыми составляющими которых являются фамилии авторов, названия журналов, год, номер страницы см. в Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

3.3.3. Необходимо приводить фамилии всех авторов статьи, сокращения списка авторов, обозначаемые как «и др.» или «et al.» недопустимы.

3.3.4. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов, а не в алфавитном порядке.

3.3.5. Следует использовать Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

3.3.6. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

3.3.7. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, авторефераты, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т. п.).

3.3.8. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в список ВАК.

3.3.9. С целью повышения цитирования авторов в журнале и с учетом требований международных систем цитирования, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи. Это означает, что авторы должны предоставлять списки литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей) и второй романизированный (references). В романизированном списке литературы должна проводиться транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы, название статьи или название книги, а также название источника (название журнала, издательства) транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи или книги и журнала еще и переводятся на английский язык (смысловая транслитерация). В конце библиографического описания романизированного источника указывается язык оригинала в круглых скобках (in Russian). Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервиса: <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

3.3.10. За правильность библиографических данных ответственность несет Автор.

3.4 Информация об авторах

В статье должна быть информация обо всех авторах:

- фамилия, имя, отчество полностью;
- должность;
- звание;
- место работы;
- название организации;
- адрес электронной почты;
- телефон.

Московский центр паллиативной помощи детям является лечебно-профилактическим структурным подразделением НПЦ и находится по адресу: г. Москва, ул. Чертановская, дом 56 А. Паллиативный центр предназначен для осуществления комплекса мер, направленных на улучшение качества жизни детей, страдающих неизлечимыми или трудноизлечимыми хроническими заболеваниями различного профиля, включая медицинскую, социальную, психологическую и духовную поддержку больных и членов их семей.



ФИЛИАЛ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ ИМЕНИ В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО

По решению Правительства Москвы на территории Национального парка «Лосиный остров» по адресу Москва, ул. Богатырский мост, 17 ведётся подготовка к открытию первого в Москве Центра долечивания и реабилитации детей с онкологическими и неврологическими заболеваниями вместимостью 60 коек. Планируется установка новейшего уникального оборудования, не имеющего аналогов в нашей стране. Проект развития ЦДРД реализуется во взаимодействии со специалистами в области онкологии и психоневрологии детской больницы «Бамбино Джезу» (Италия, Рим), располагающей уникальными технологиями реабилитации детей.

