

В.Ф. Войно-Ясенецкий

ISSN: 2588-0128 (print)
ISSN: 2587-7453 (online)

QUANTUM

SATIS

МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ



№ 1

ТОМ I

MEDICAL MAGAZINE

2019

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 прикреплённой территории высококачественной консультативной и амбулаторной помощью.



На приёме у офтальмолога



Солевая комната

РЕГИСТРАТУРА





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

№ 1

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. Неудухин, 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. Очкуренко, д.м.н., профессор
А. Ю. Разумовский, член-корреспондент РАН
В. М. Розин, д.м.н., профессор
Ж. Б. Семёнова, к.м.н.
О. А. Тиганова, к.м.н., доцент
Энрико Каstellи, 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: С. Ю. Прыгунков

Издатель:

ООО «АЛЕКС ПРИНТ». 394007, г. Воронеж, Ленинский проспект, 94,
корпус 5, кв. 52. Телефон: (473) 290-45-17. E-mail: sl.vrn@yandex.ru.

Подписано в печать 15.04.2019. Формат бумаги (70x100)/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. Tsy-pin, 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: S. Yu. Prygunkov

Founder and publisher

OOO "ALEX PRINT". 394007, Voronezh, Leninsky prospect, 94,
building 5, apt. 52. Phone: (473) 290-45-17. E-mail: sl.vrn@yandex.ru.



СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Савенкова М.С.

КОРЬ (MORBILLI) У ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ6

ЛЕКЦИЯ

Неудахин Е.В.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НОВЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ХРОНИЧЕСКОЙ СТРЕССОВОЙ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шавырин И.А., Кудряков С.А., Колесов С.В.

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СКОЛИОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ20

Gyula Tálosi, István Németh, László Kaiser

KAROSIFORM HAEMANGIOENDOTHELIOMA IN INFANCY, AFFECTING THE ENTIRE GASTROINTESTINAL TRACT26

Неудахин Е.В., Притыко А.Г., Балакирева Г.М., Заричанский В.А., Сулейманов А.Б.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ ГУБЫ И НЁБА30

Нечушкина И.В., Нечушкина В.М., Рябов А.Б., Нечушкин М.И.

ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ БОЛЬШОГО САЛЬНИКА У БОЛЬНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ37

Сарафанова М.Е., Притыко А.Г.

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТОНЗИЛЛОТОМИЮ
ДИОДНЫМ ЛАЗЕРОМ CERALAS E15 ELVES41

Тимохин Е.В., Неудахин Е.В., Букреева Е.А., Балакирева Г.М.

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ
АППАРАТНО-ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА «АМСАТ-КОВЕРТ»44

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 КОРРЕЛЯЦИИ49

Сергеенко Е.Ю., Букреева Е.А., Притыко Д.А., Иванова Н.М., Шароев Т.А.

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ПАЛЛИАТИВНОЙ ПЕДИАТРИИ64

Неудахин Е.В., Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Абрамов А.А., Лукаш Е.Н., Притыко А.Г.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕТСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА71

Притыко Д.А., Сергеенко Е.Ю., Савлаев К.Ф., Тимохин Е.В., Гусев Л.И.

СТИМУЛЯЦИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ81

Сергеенко Е.Ю., Глубоков Ф.В., Притыко Д.А., Аббасова А.А., Гусев Л.И.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ
ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ У ДЕТЕЙ87

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Соколов П.Л., Климчук О.В., Романов П.А., Чебаненко Н.В.

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ФОРМИРОВАНИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ГЕМИПАРЕЗОВ92

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Шароев Т.А., Рохоев М.А., Савлаев К.Ф., Нишинов Д.К., Климчук О.В.

РЕЗЕКЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ПЕЧЕНИ У НОВОРОЖДЕННОГО ПО ПОВОДУ ОПУХОЛИ99

Иванова С.В., Абдулаев А.К., Филижанко Т.В., Неудахин Е.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЙ АРИТМИИ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ГОЛЬДЕНХАРА 104

Шароев Т.А., Рохоев М.А., Илларионов Ю.В., Климчук О.В.

УДАЛЕНИЕ БОЛЬШОЙ ЛИМФАНГИОМЫ СЛОЖНОЙ АНАТОМИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У НОВОРОЖДЕННОГО 108

СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО

Шукалович А.А., Чистякова Е.В., Логачева И.Е., Забродная А.В.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ДЕТЯМ, БОЛЬНЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ 112

CONTENT

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Savenkova M.S.

MEASLES (MORBILLI) IN CHILDREN: THE PROBLEM STATUS AS OF TODAY6

LECTURE

Neudakhyn E.V.

THEORETICAL AND PRACTICAL SIGNIFICANCE OF NEW PICTURES OF CHRONIC STRESS RESPONSE IN CHILDREN10

ORIGINAL ARTICLES

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

TACTICS OF SURGICAL CORRECTION OF SCOLIOSIS IN PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY20

Gyula Tálosi, István Németh, László Kaiser

KAPOSIFORM HAEMANGIOENDOTHELIOMA IN INFANCY, AFFECTING THE ENTIRE GASTROINTESTINAL TRACT26

Neudakhin E.V., Prityko A.G., Balakireva G.M., Zarichanskii V.A., Suleimanov A.B.

PECULIARITIES OF PATHOGENESIS OF SOMATIC PATHOLOGY IN CHILDREN WITH CONGENITAL CHEILOGNATHOPALATOSCHISIS30

I.V. Nechushkina, V.M. Nechushkina, A.B. Ryabov, M.I. Nechushkin

INCIDENCE OF OMENTAL INVOLVEMENT IN GERM CELL OVARIAN TUMORS37

Sarafanova M.E., Prityko A.G.

POSTOPERATIVE COURSE ANALYSIS IN CHILDREN WHO UNDERWENT TONSILLECTOMY WITH CERALASE 15 ELVES DIODE LASER41

Timokhin E.C., Neudakhin E.V., Bukreeva E.A., Balakireva G.M.

INTEGRAL INSTANT DIAGNOSIS OF STATE OF HEALTH IN CHILDREN WITH THE HELP OF HARDWARE-SOFTWARE SYSTEM "AMSAT-COVERT"44

Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Ananieva T.V., Luk`yanova E.G., Sushko L.M., Prokop`eva N.P., Karpin S.L.,

Ayvazyan S.O., Bruhanova N.O., Kanivets I.V., Kononov F.A., Tolmacheva E.R., Prityko A.G.
THE RARE MUTATIONS IN EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN: GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS49

Sergeenko E.Yu., Bukreva E.A., Prityko D.A., Ivanova N.M., Sharoev T.A.

OBJECTIVATION OF A POSSIBILITY OF LASER THERAPY TREATMENT IN PEDIATRIC PALLIATIVE64

Neudakhin E.V., Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Abramov A.A., Lukash E.N., Prityko A.G.

THE GENETIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS IN CHILDHOOD71

Prityko D.A., Serheenko E.Y., Savlaev K.F., Timokhin E.V., Gusev L.I.

STIMULATION OF THE PHAGOCYtic ACTIVITY OF LEUKOCYTES AS A METHOD OF ORAL MUCOSITIS PREVENTION81

Sergeenko E.Yu., Glubokov F.V., Prityko D.A., Abbasova A.A., Gusev L.I.

RESEARCH METHODS OF EFFICIENCY EVALUATION OF LASER IRRADIATION OF BLOOD IN PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN CHILDREN87

LITERATURE REVIEW

Sokolov P.L., Klimchuk O.V., Romanov P.A., Chebanenko N.V.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE BRAIN IN THE FORMATION OF PERINATAL HEMIPARESIS92

CASES FROM PRACTICE

Шароев Т.А., Рохоев М.А., Нишинов Д.К., Климчук О.В., Галибин И.Е.

RESECTION OF CENTRAL DIVISIONS OF THE NEWBORN'S LIVER IN CAUSE OF TUMOR99

Ivanova S.V., Abdulaev A.K., Filizhanko T.V., Neudakhin E.V.

CLINICAL CASE OF LIFE-THREATENING ARRHYTHMIA IN A CHILD WITH GOLDENHAR SYNDROME104

Sharoyev T.A., Rokhoyev M.A., Illarionov Y.V., Klimchuk O.V.

REMOVAL OF THE LARGE LYMPHANGIOMA OF COMPLEX ANATOMIC LOCALIZATION IN THE NEWBORN108

NURSING CARE

Shukalovich A.A., Chistyakova E.V., Logacheva I.E., Zabrodnyaya A.V.

RATIONAL ORGANIZATION OF RENDERING AID TO CHILDREN WITH MALIGNANT TUMORS112

КОРЬ (MORBILLI) У ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

² ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

Savenkova M.S.^{1,2}

MEASLES (MORBILLI) IN CHILDREN: THE PROBLEM STATUS AS OF TODAY

¹ Pirogov Russian National Research Medical University.

² State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenytsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

Резюме

В связи с подъемом заболеваемости корью в г. Москве и других городах России и мира статья имеет особую актуальность. Представлены основные положения, касающиеся острого инфекционного заболевания – кори. Выделены основные периоды ее течения, цикличность течения, профилактические меры – вакцинация.

Ключевые слова: детские инфекции, корь, диагностика, лечение

Abstract

The article has extra relevance due to the increase in measles in Moscow and other cities of Russia and the world. The main theses regarding acute infectious disease – measles, are introduced. The main periods of its course, cycle of the course, preventive measures – vaccination, are distinguished.

Key words: infantile infections, measles, diagnostics, treatment

Корь относится к острым инфекционным заболеваниям с циклическим течением и высокой контагиозностью.

По МКБ-10 различают:

В05.0 – корь, осложненная энцефалитом (послекоревой энцефалит);

В05.1 – корь, осложненная менингитом (послекоревой менингит);

В05.3 – корь, осложненная средним отитом (послекоревой острый средний отит);

В05.4 – корь с кишечными осложнениями;

В05.8 – корь с другими осложнениями (коревой паротит и коревой кератоконъюнктивит);

В05.9 – корь без осложнений.

Многолетние успехи вакцинации против кори позволили Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ) запланировать к концу 2015 года элиминацию кори и краснухи. К 2010 году государствами членами Европейского региона ВОЗ по данному вопросу были достигнуты определенные успехи. Однако начиная с 2011 года в 38 странах Западной Европы был отмечен рост заболеваемости корью. Ежегодно от кори в мире умирает около 400 детей. В период с 2000 по 2015 год удалось спасти жизни 20,3 млн детей благодаря вакцинации, однако такое же количество не получило прививок, и 143 тыс. из них скончались [1]. Заболеваемость корью в России резко увеличилась. Показатель заболеваемости корью в России на 1 млн составил 17,3 случая. Из-за отказа от вакцинации существенно выросла неиммунная прослойка в отношении кори. Как известно, Москва является большим мегаполисом с определенной плотностью

населения, миграционными потоками, большим количеством приезжих. С 2012 года заболеваемость корью в Москве превысила среднероссийский показатель в 2,3 раза. Среди больных преобладали дети, причем более половины – непривитые. Половина случаев кори – это непривитые дети. Большинство – 33% – это дети 1–4 лет.

По отчетам, своевременность прививок от кори достаточно высокая (97,9% – к 24 месяцам и 97,3% – к 6 годам). Однако возникновение очагов вокруг завозных случаев говорит о существовании недопривитых групп населения, в том числе медработников [2].

По информации Европейского регионального бюро ВОЗ, в период с января по декабрь 2018 г. корью заразились 82 596 человек в 47 из 53 стран региона. В 72 случаях заболевание закончилось летально. Наиболее высокие показатели по заболеваемости корью зафиксированы в Грузии, Украине, Албании, Черногории, Греции, Румынии, Франции и ряде других стран. Вспышки кори регистрируются в Великобритании, Германии, Бельгии, Болгарии, Швейцарии, Словакии, Польше, Казахстане.

Управление Роспотребнадзора по городу Москве сообщает, что с 25 января 2019 года в двух школах Москвы зарегистрированы 2 очага заболевания корью. В Западном административном округе заболело 3 ребенка из одной семьи (все дети не были привиты), еще 1 случай – в Восточном административном округе. В школах, которые посещали эти дети, проводятся противоэпидемические мероприятия и иммунизация по эпидемическим показаниям.

Следует напомнить, что корь – заболевание высококонтагиозное, из этого следует, что непривитые и не болевшие корью дети после контакта с больным заболевают в 100% случаев. Заболевание передается воздушно-капельным путем, быстро распространяется. К резервуарам инфекции относятся организованные коллективы. Пораженность корью детских садов составила 1,4%, школ – 10,8%, ПТУ и колледжей – 11,7% [3].

Этиология

Возбудитель кори – РНК-вирус, относящийся к роду морбилливирусов (*Morbillivirus spp*), семейству парамиксовирусов. В настоящее время известно 120 генотипов вирусов кори (от А до Н). В России циркулируют «импортные» штаммы А22, А23, D4, D6, Н19. С 2015 года циркулируют генотипы D4, D8, В3.

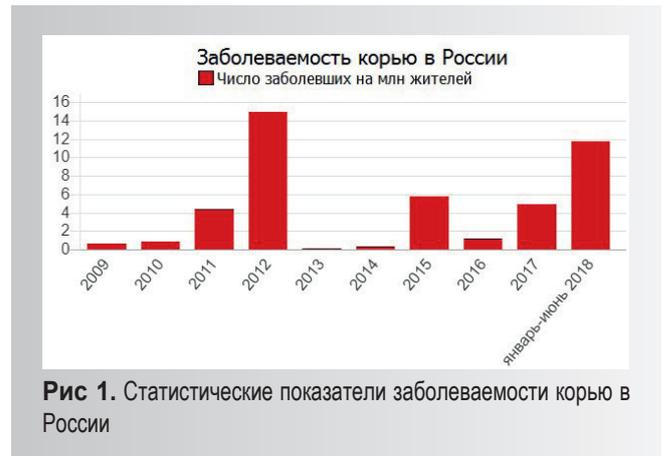


Рис 1. Статистические показатели заболеваемости корью в России

Эпидемиология

Единственным естественным хозяином вируса кори является человек. Корь передается при прямом контакте с инфицированным больным с каплями секрета или (реже) распространяется по воздуху. В условиях умеренного климата обычно пик заболеваемости приходится на конец зимы и весну. Дети дошкольного и младшего школьного возраста более восприимчивы к заболеванию.

Больные заразны за 1–2 дня до появления симптомов (сыпи) и в течение 4 дней после появления сыпи. У лиц со сниженным иммунитетом период выделения вируса удлиняется, и с секретом из дыхательных путей вирус может выделяться в течение всей болезни.

Вирус обладает лимфотропным, нейротропным и эпителиотропным действием.

Классификация

Выделяют корь типичную и атипичную. К атипичным относят как стертую форму, так и гипертоксические, геморрагические.

По тяжести: легкую, среднетяжелую, тяжелую.

Диагностика

Корь можно диагностировать при выявлении специфических антител (IgM – в остром периоде) и значительного возрастания антител IgG (в случае взятия парных сывороток в период реконвалесценции). IgM антитела, свойственные кори, продолжают определяться около 1 месяца.

Клиническая картина

За многие десятилетия картина типичной кори не изменилась. Характерен циклический характер

появления и угасания клинических симптомов, их последовательность.

Выделяют 4 периода кори: инкубационный, катаральный, высыпания, пигментации.

Инкубационный период – от 9 до 17 дней. У лиц, получивших иммуноглобулин, – до 21–28 дней. При подостром склерозирующем панэнцефалите – в среднем 10,8 лет.

Катаральный период обычно длится 3–4 дня (от 1 до 6 дней), сопровождается симптомами интоксикации и катаральным воспалением со стороны слизистых не только верхних дыхательных путей, но и желудочно-кишечного тракта. Заболевание обычно начинается с сухого кашля, конъюнктивита. Симптомы обычно усиливаются в течение первых дней. Появляется светобоязнь, пастозность век и лица. Обычно уже в первые дни (еще до характерных высыпаний на коже) на слизистой полости рта появляется энантема и очень характерный симптом болезни – пятна Бельского – Филатова – Коплика (рис. 2), который помогает диагностировать корь уже в раннем периоде болезни [4].

Эти пятна невозможно снять тампоном. Они напоминают небольшие белые точки, окруженные зоной гиперемии. Это участки некротизированного эпителия.

Период высыпания характеризуется новым подъемом температуры и появлением на теле ребенка сыпи розового или ярко-красного цвета, которая располагается на неизменном фоне, склонной к слиянию. У 30% детей возникает сыпь, которая может быть геморрагической [3]. Сыпь при кори носит этапный характер:

1 день – заушная зона, волосистая часть головы, лицо и шея;

2 день – грудная клетка, живот и спина, плечи;

3 день – руки (от локтя до ладоней) и ноги.

Обратное развитие сыпи происходит с 4-5 дня – *период пигментации*.

Сыпь становится багрово-цианотичной, пигментированной, меняет свой цвет, угасает и сохраняется в течение 1,5–2 недель. Температура тела к этому моменту нормализуется.

Особенности течения кори у детей 1-го года жизни.

Катаральные симптомы слабо выражены, этапность сохраняется. Пятна Бельского – Филатова – Коплика могут отсутствовать.

Осложнения. Ранние осложнения возникают в катаральном периоде болезни, поздние вызваны вторичной инфекцией (бактериальной). Наиболее частыми осложнениями в настоящее время являются: коревой круп, ларинготрахеит, отит, пневмония, синусит, бронхит, пневмония, стоматит, колит и энтероколит, импетиго, фурункулез [3]. Острый коревой энцефалит (вне зависимости от тяжести заболевания) возникает на 3–5 день высыпания, появляется высокая температура, эпилептиформные судороги, дизэнцефальные симптомы, мозжечковая атаксия, поражение лицевого и зрительного нервов. При серозном менингите – умеренный плеиоцитоз чаще смешанного или лимфоцитарного характера.

Подострый коревой склерозирующий панэнцефалит – заболевание с длительным инкубационным периодом – до 8–10 лет (после перенесенной кори). Постепенно наблюдаются изменения в психоэмоциональной сфере, затем присоединяются пирамидные и экстрапирамидные симптомы, припадки, гиперкинезы, снижение интеллекта. На компьютерной томографии определяется атрофия вещества головного мозга [3].

Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими заболеваниями: энтеровирусная экзантема, скарлатина, токсико-аллергическая сыпь, краснуха, парвовирус В19, герпесвирус 6 типа.



Рис 2. Пятна Бельского – Филатова – Коплика



Рис 3. Второй день высыпания при кори

Лечение

Лечение включает соблюдение режима, ухода и рационального питания.

Госпитализации подлежат больные с тяжелым течением кори, из закрытых детских коллективов, дети первого года жизни, а также дети из асоциальных семей.

При кори применяются рекомбинантные интерфероны – α -интерферон (виферон). В качестве других препаратов, обладающих противовирусным действием, при тяжелых формах можно применять инозин пранобекс (по инструкции). При тяжелом крупе – глюкокортикоидные препараты в/венно или в/мышечно. Гормональная терапия при стенозах – ингаляционно (в виде препаратов будесонида (Пульмикорт в небулах, Будесонид Стери-Неб).

Антибактериальная терапия назначается при тяжелых, среднетяжелых формах, в основном у детей первого года жизни при развитии бактериальных осложнений.

Профилактика

Основной метод профилактики кори – это вакцинация.

ЖКВ – живая коревая аттенуированная вакцина («Микроген», Россия), содержит штамм вируса Л16.

Моновакцина французского производства «РУ-ВАКС» (содержит живой ослабленный вирус кори).

Дивакцина против кори-паротита («Микроген», Россия).

Зарубежные комбинированные вакцины – против кори, краснухи, эпидемического паротита – «MMR II», «ПРИОРИКС».

Для предупреждения кори в очагах инфекции не позднее 72 часов от момента выявления первого больного проводится вакцинация (ревакцинация) против кори следующим категориям контактных:

- в возрасте до 35 лет – не болевшим и не привитым ранее;
- не болевшим и привитым однократно, если с момента прививки прошло не менее 6 мес;
- при неизвестном инфекционном и прививочном анамнезе;
- серонегативным или имеющим титр антител ниже защитного уровня [3].

Для пассивной профилактики кори, а также детям, не достигшим прививочного возраста, используют нормальный иммуноглобулин человека не позднее 5-го дня от контакта с больным.

Разобщению подлежат дети, контактные по кори с 9-го по 17-й день (если ребенку вводился иммуноглобулин – до 21 дня).

Редко после введения иммуноглобулина возникает так называемая митигированная корь, для которой характерен удлиненный до 21–28 дней инкубационный период, короткий катаральный период (1–2 дня) или его отсутствие, катаральные симптомы слабо выражены, пятна Бельского – Филатова – Коплика часто отсутствуют. Сыпь бледная, мелкая, необильная, часто ее нет на конечностях. Нехарактерна этапность появления сыпи. Период высыпания длится 1–2 дня. Пигментация после исчезновения сыпи выражена слабо и быстро исчезает.

Литература

1. Мазанкова Л.Н., Беляева Н.М., Горбунов С.Г., Нестерина Л.Ф. Корь у детей и взрослых на этапе элиминации // Москва, «МЕДпресс-информ», 2018. – 72 с.
2. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А. Иммунопрофилактика – 2018. Справочник, 13-е издание, расширенное. Москва, 2018. – 268 с.
3. Мазанкова Л.Н., Нестерина Л.Ф., Горбунов С.Г. Корь у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2012. – № 3. – С.49–55.
4. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР медицина, 1998. – 809 с.

Авторы

САВЕНКОВА
Марина Сергеевна

Д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; в.н.с. ГБУЗ НПЦ помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; главный внештатный инфекционист ТИНАО. Тел. +7(916)-608-27-32

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НОВЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ХРОНИЧЕСКОЙ СТРЕССОВОЙ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ

ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

Neudakhyn E.V.

THEORETICAL AND PRACTICAL SIGNIFICANCE OF NEW PICTURES OF CHRONIC STRESS RESPONSE IN CHILDREN

State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

Резюме

Хронический стресс – интегральное понятие, объединяющее все адекватные реакции в организме, возникающие под влиянием экзогенных и эндогенных факторов, способных вызвать нарушение гомеостаза. Ведущим предназначением стрессовой реакции является энергетическое обеспечение организма за счёт усиления катаболических (энерготропных) процессов. Последние, в свою очередь, уравниваются анаболическими (трофотропными) процессами. Благодаря взаимодействию этих процессов достигается резистентность организма к повреждающим факторам. При нарушении равновесия между ними отмечается развитие патологического состояния. Выделение энерготропной и трофотропной стадий хронического стресса углубляет представление о стрессовой теории Г. Селье. Предложенные нами стадии и фазы хронического стресса позволяют индивидуализировать подход к ведению детей с хроническим стрессом.

Ключевые слова: дети, хронический стресс, энерготропная и трофотропная стадии.

Abstract

Chronic stress is an integral concept that unites all the adequate reactions in the body that occur under the influence of exogenous and endogenous factors that cause a disruption of homeostasis. The main purpose of the stress response is the energy supply of the body by increasing the catabolic (energy-tropic) processes. The latter are balanced by anabolic (trophotropic) processes. Due to the interaction of these processes, the resistance of the body to damaging factors is achieved. In case of balance disorder between them, the development of a pathological state is noted. The isolation of the energy tropic and trophotropic stages of chronic stress deepens the idea of H. Selye's stress theory. The stages and phases of chronic stress proposed by us allow individualizing the approach to the management of children suffering from chronic stress.

Key words: children, chronic stress, energy tropic and trophotropic stages.

«До тех пор, пока природа всех без исключения патологических процессов не будет объединена каким-либо общим признаком, пока к методу разделения болезней по различию мы не добавим метод

объединения их по сходству, у нас не будет теории медицины...» – писал А.Д. Сперанский [1] в 1935 году. Им установлено, что организм на огромное количество раздражителей отвечает относительно неболь-

шим набором стандартных форм реагирования. Одной из таких форм является стрессовая реакция.

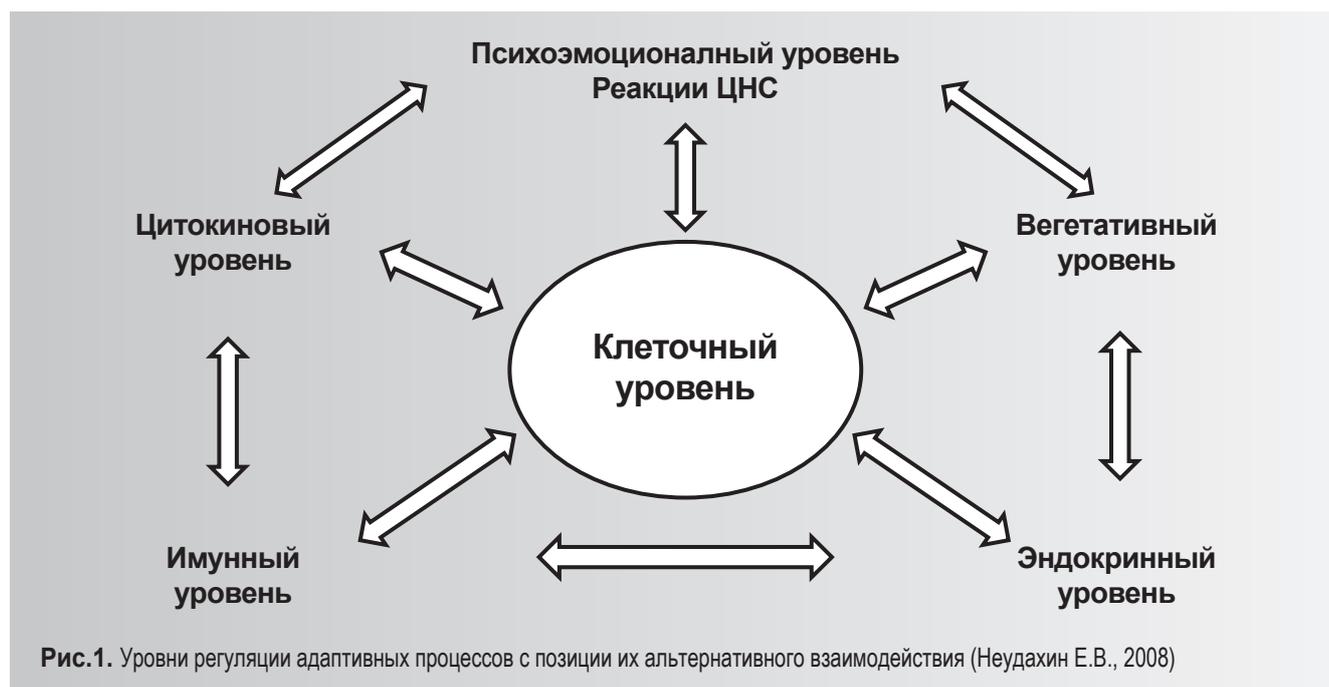
Термин «стресс» (англ. stress – напряжение) широко используется в научных публикациях. Однако до настоящего времени представления о нём в различных литературных источниках часто не совпадают, многие детали его патогенеза ещё нуждаются в уточнении.

По мнению Г. Селье [2], под стрессом следует понимать патогенетически значимую неспецифическую адаптивную реакцию организма, возникающую при действии на него стрессоров, способных вызвать нарушение гомеостаза. Физиологическое значение стрессовой реакции в основном заключается в энергетическом обеспечении специфических компонентов адаптации. С помощью стрессовой (адаптивной) реакции организм стремится к достижению резистентности по отношению к повреждающим воздействиям. При стрессе отмечается активизация защитных (антистрессовых) реакций и процессов повреждения. Последние являются «платой» организма за мобилизацию защитных сил. «Защита достигается ценой повреждения» [3]. Благодаря стрессу тренируются защитные механизмы, повышается его сопротивляемость. Процессы защиты и повреждения практически никогда не бывают в состоянии равновесия, преобладают то одни, то другие. Именно в таком состоянии (динамиче-

ского равновесия) организм находится в «полной боевой готовности» к защите своего гомеостаза. От степени активности защитных (антистрессовых) реакций зависит уровень резервных возможностей (адаптоспособности) организма. Это положение подтверждается диалектическим законом единства и борьбы противоположностей, который я рекомендую переименовать в **закон альтернативного взаимодействия**.

В процессе адапционных реакций противоположности непрерывно взаимодействуют. Друг без друга они не существуют. Равновесия между ними практически не бывает. Взаимодействие альтернативных процессов осуществляется по принципу «обратных связей», по образцу «качелей» [3]. Взаимодействие противоположностей, взаимопроникающих друг в друга, является внутренним источником движения, цикличности процесса, ритмического развития живого организма.

Под влиянием чрезвычайных или длительно действующих неблагоприятных факторов стрессовая реакция способна превратиться из физиологического звена в патологическое. При патологическом стрессе истощаются механизмы адаптации, повреждаются органы и системы организма, в результате чего возникают изменения, характерные для различных заболеваний. Стресс является обязательным компонентом их патогенеза. В ликвидации



последствий патологического стресса принимают участие различные уровни регуляции адаптивных процессов в организме (рис. 1).

Особенно неблагоприятны эффекты патологического стресса для детского организма, который характеризуется ускоренным развёртыванием генетической программы, интенсивным развитием головного мозга и других регуляторных систем, непрерывными морфо-функциональными перестройками и как следствие – неустойчивым гомеостазом.

Г. Селье [2] различал острый и хронический стресс и выделял три стадии его развития: 1) стадию тревоги, 2) стадию резистентности, 3) стадию истощения. В **стадию тревоги** под влиянием раздражителя организм мобилизуется с целью сохранения постоянства внутренней среды, но при сильном (запредельном) воздействии на организм может наступить смерть. **Стадия резистентности** возникает при достаточном уровне адапционных резервов в организме. При этом может быть постепенное повышение приспособляемости организма и даже переход количественных изменений в новое качественное состояние с развитием новых фаз адапционных реакций. Развитие **стадии истощения** связано с дефицитом энергии. К концу своей научной деятельности Г. Селье стал уделять внимание не только гормональным, но и психоневрологическим, а также биохимическим аспектам стрессовых реакций. Он очень интересовался участием митохондрий в энергетическом обеспечении процессов адаптации.

При остром стрессе включаются механизмы срочной адаптации, значительно повышается активность симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем. В крови определяется высокий уровень стрессреализующих гормонов, которые обеспечивают развитие резистентности организма за счёт выраженного усиления катаболических процессов и связанного с этим повышения энергопродукции. Для обеспечения энергией используются жирные кислоты и глюкоза. Последняя – это, по сути дела, «скоромощное средство» для устранения энергетического голодания. В связи с этим при остром стрессе большое значение имеет глюконеогенез, в процессе которого часть глюкозы образуется из белков. Обычно используются белки лимфоцитов.

При хроническом стрессе включаются механизмы долговременной адаптации. Необходимо отметить, что хронический стресс – не обязательно

следствие острого. Он может быть врождённым и генетически детерминированным (следствием нарушения закона стабильности кариотипа). На первых этапах развития хронического стресса отмечается умеренное повышение в крови уровня катехоламинов и глюкокортикоидов при достаточно выраженном уменьшении содержания инсулина. В связи с этим ткани становятся более чувствительными к действию стресс-реализующих гормонов, а состояние резистентности достигается на фоне менее выраженного катаболического повреждения тканей [4, 9]. Такое соотношение отмеченных гормонов способствует преобладанию в организме эрготропных (катаболических) реакций, способных в конце концов привести к истощению защитных механизмов. С целью сохранения себя организм, в соответствии с генетическими программами, мобилизует качественно новые адапционно-компенсаторные реакции, трофотропные по своей сути (закон перехода количественных изменений в новое качество). Трофотропные реакции направлены на повышение пластических и энергетических ресурсов, реорганизацию тканевых, клеточных и субклеточных структур, изменение метаболических процессов.

Любой прогрессирующий процесс характеризуется фазностью развития [5–10]. «Именно благодаря смене противоречивых приспособительных процессов формируется относительная устойчивость организма» [5]. Новая стадия (новый уровень) функционирования адапционно-компенсаторных механизмов обеспечивает оптимально возможную на определённом этапе развития стресса адаптацию организма (новое устойчивое состояние). В основе развития каждой новой стадии лежит формирование «нового структурного следа» [6]. Старый структурный след стирается с помощью катаболических реакций, а новый активно развивается в системах, наиболее востребованных в процессе адаптации. При этом в клетках доминирующей адапционной системы, благодаря наличию связи между их функциональным состоянием и генетическим аппаратом, усиливается синтез нуклеиновых кислот и белка, а также рост ключевых структур [6].

Преобладание синтеза стрессреализующих гормонов при хроническом стрессе свидетельствует о преобладании в организме **эрготропных**, т. е. катаболических реакций, способных в конце концов привести к истощению защитных механизмов. С

целью сохранения себя организм в соответствии с генетическими программами мобилизует качественно новые адаптационно-компенсаторные реакции – **трофотропные**, которые направлены на повышение пластических и энергетических ресурсов, реорганизацию тканевых, клеточных и молекулярных структур, изменение метаболических процессов. При этом продукты распада одних структур индуцируют синтез других, необходимых для формирования устойчивости в данный момент [11].

«Страх истощения» адаптационно-компенсаторных механизмов из-за повышения активности эрготропных реакций на фоне хронического стресса закономерно должен привести к формированию новой стадии (нового устойчивого состояния) с преобладанием активности трофотропной реакции. По данным Ф.З. Меерсона [7], анаболическая стадия стресс-реакции, развивающаяся вслед за катаболической и характеризующаяся длительной активацией синтеза нуклеиновых кислот и белка, способствует поддержанию долговременной адаптации. Активизация трофотропных реакций может быть связана и с наличием реципрокных взаимоотношений между симпатoadреналовой и вагоинсулярной системами. При этом вагоинсулярные реакции вначале могут быть гиперкомпенсаторными [12]. Смена стадий может провоцироваться и гуморально-метаболическими сдвигами. Так, при длительной стресс-реакции под влиянием глюкокортикоидов повышается содержание глюкозы, инсулина и гормона роста, в результате чего в крови увеличивается концентрация триглицеридов и свободных жирных кислот [13]. Это способствует усилению холинергических свойств крови за счёт снижения активности ацетилхолинэстеразы, уменьшения связывания ацетилхолина эритроцитами, М-холинергического торможения выделения норадреналина, что рассматривается как компенсаторная реакция на тканевом уровне. Кроме ацетилхолина в крови повышается содержание гистамина [14]. Последний стимулирует выход АКТГ из гипофиза и адреналина из надпочечников. Усилению активности симпато-адреналовой системы способствует также и повышенная продукция инсулина.

Смена стадий при развитии хронического стресса наглядно демонстрируется результатами наших исследований [10, 15]. По данным исследования функционального состояния вегетативной нервной системы у детей с пре- и постнатальной

гипотрофией, при I и II степенях отмечалась прогрессирующая симпатикотония, которая при III степени сменялась ваготонией (переход количества в новое качественное состояние – автономный уровень регуляции). При оценке функционального состояния коры надпочечников у детей с пре- и постнатальной гипотрофией в большинстве случаев определялись два типа реакции: дисфункция и гиподисфункция коры надпочечников. При первом типе отмечалось повышение уровня глюкокортикоидных фракций и снижение – минералокортикоидных. При втором типе наблюдалось отчётливое уменьшение глюко- и минералокортикоидов. По нашему мнению, первый тип реакции коры надпочечников может рассматриваться в качестве маркера хронической стрессовой реакции. Дисфункция коры надпочечников, характеризующаяся преобладанием катаболических процессов над анаболическими, определялась при I и II степенях гипотрофии. Гиподисфункция (истощение) коры надпочечников, указывающая на «срыв адаптации», диагностировалась при III степени гипотрофии.

«Целесообразность» установленной нами дисфункции коры надпочечников заключается прежде всего в энергетическом обеспечении механизмов долговременной адаптации. Это связано с преобладанием катаболических процессов и переключением метаболизма на преимущественно липидный обмен. О степени выраженности катаболических процессов можно судить по увеличению общих липидов, триглицеридов, эфиров холестерина, фосфолипидов, незэстерифицированных жирных кислот.

По нашим данным [15, 16], для детей с гипотрофией характерна гиперлипидемия, которая, по мнению ряда авторов [14, 17], является одним из признаков хронического стресса. При I и II степенях гипотрофии гиперлипидемия в основном связана с увеличением концентрации триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов, при III степени – с повышением триглицеридов и незэстерифицированных жирных кислот. При I и II степенях гипотрофии повышение содержания триглицеридов, скорее всего, указывает на усиление их использования в качестве энергетического субстрата для обеспечения адаптационно-компенсаторных реакций организма. Интенсивное образование эфиров холестерина свидетельствует об усилении биосинтеза желчных кислот, кортикостероидов и других биологически

активных веществ. Повышенная продукция фосфолипидов направлена на поддержание функциональной активности клеточных мембран. При III степени гипотрофии наступает декомпенсация липидного обмена. Об этом свидетельствует значительное повышение неэстерифицированных жирных кислот за счёт плохой их утилизации, снижение уровня свободного холестерина, уменьшение концентрации эфиров холестерина. Из-за уменьшения содержания свободного холестерина повышается проницаемость клеточных мембран. Снижение уровня эфиров холестерина является признаком угнетения биосинтеза биологически активных веществ.

Под влиянием глюкокортикоидов усиливается биосинтез фосфолипидов – в основном за счёт фосфатидилхолина, необходимого для стабилизации клеточных мембран [18]. При исследовании спектра фосфолипидов у детей с гипотрофией нами обнаружено увеличение содержания фосфатидилхолина и уменьшение фосфатидилэтаноламина при всех её степенях. Последний в условиях хронического стресса используется для образования фосфатидилхолина. При II степени гипотрофии, по сравнению с I и III степенями, отмечается достоверное повышение уровня лизофосфатидилхолина при одновременном уменьшении содержания фосфатидилхолина. Это свидетельствует о том, что при II степени гипотрофии отмечаются наиболее выраженные признаки дестабилизации клеточных мембран, наиболее значительное напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов. В целях сохранения жизнедеятельности клеток организм переключается на новый уровень адаптации за счёт децентрализации регуляции (уход от стресса) и перехода на автономные, эволюционно более древние механизмы регуляции («эволюция наоборот»), что мы и наблюдали при III степени гипотрофии. Основной причиной развития децентрализации регуляции является возникающий дефицит энергии в клетках, связанный с разобщением окислительного фосфорилирования под влиянием липоперекисей.

Таким образом, полученные нами данные позволяют рассматривать гипотрофию как проявление хронической стрессовой реакции, осуществляющей энергетическое обеспечение адаптационно-компенсаторных механизмов за счёт использования нейтрального жира из жировых депо, в первую очередь из подкожно-жировой клетчатки.

У детей с целиакией при наличии у них гипотрофии I и II степеней определялись гиперсимпатикотония и дисфункция коры надпочечников с повышенным синтезом глюкокортикоидов и пониженным – минералокортикоидов. Когда у этих детей на фоне аглиадиновой диеты возникала избыточная масса тела, то у них отмечались ваготония и дисфункция коры надпочечников, но уже с преобладанием секреции минералокортикоидов. Соотношение лизофосфатидилхолина к фосфатидилхолину у детей с недостаточной и избыточной массой тела было достоверно больше, чем у детей контрольной группы. Это указывает на наличие у них признаков окислительного стресса как при недостаточной, так и при избыточной массе тела. Полученные данные свидетельствуют о том, что течение хронического стресса у детей с целиакией характеризуется смешанной эрготропной и трофотропной стадий.

По нашим данным, в экологически неблагоприятных регионах (в Приаралье, Усть-Каменогорске, некоторых районах Москвы и Тулы) у детей раннего возраста достоверно чаще, чем у детей аналогичного возраста из общей популяции, фиксировалось недостаточное питание, в то время как у детей школьного возраста – ожирение. Следовательно, в условиях экологически неблагоприятной обстановки (т. е. в условиях хронического стресса) явно просматриваются две стадии: стадия с преобладанием активности катаболических (эрготропных) процессов и стадия с преобладанием активности анаболических (трофотропных) процессов.

Указанные стадии характерны для хронического стресса любого происхождения. Они, безусловно, являются общебиологическим явлением. Не следует забывать, что эрготропные и трофотропные адаптационно-компенсаторные реакции в своей превосходной степени из физиологических превращаются в патологические, что может способствовать развитию различных клинических синдромов и заболеваний. Наши исследования позволили определить основные инициальные маркёры каждой стадии.

Основные маркёры эрготропной стадии: дефицит массы тела, симпатикотония, гипердинамическая реакция миокарда, лейкоцитоз, нейтрофилёз, лимфопения, гиперсекреция глюкокортикоидов, гипосекреция минералокортикоидов и инсулина, гиперлипидемия за счёт триглицеридов, фосфолипидов, эфиров холестерина.

Основные маркёры трофотропной стадии: избыточная масса тела, ваготония, лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, гиперсекреция глюкокортикоидов, инсулина и минералокортикоидов, гипогликемия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия за счёт триглицеридов, свободных жирных кислот, холестерина и фосфолипидов. При нарастании дислипидемии, инсулинорезистентности и глюкозотолерантности возникают гипергликемия и гиперинсулинемия, стимулируется симпатическая нервная система, усиливается образование катехоламинов и глюкокортикоидов. Эти гормонально-метаболические изменения, возникающие под влиянием механизмов обратной связи и имеющие адаптационно-компенсаторное значение, по-видимому, направлены на предупреждение прогрессирующего развития ожирения.

Важно подчеркнуть, что как при гипотрофии, так и при ожирении имеются признаки усиления биосинтеза глюкокортикоидов, признаки усиления процессов окисления липидов, т. е. оксидантного стресса [10, 19, 20]. Следовательно, и гипотрофия, и ожирение – проявления различных стадий хронического стресса.

На основании данных, полученных нами при исследовании липидного обмена у детей с гипотрофией и ожирением, эктопатологией, хроническими головными болями, синдромом раздраженного кишечника, мы пришли к заключению, что при хронической стрессовой реакции «работа адаптационно-компенсаторных механизмов, особенно автономных, в первую очередь направлена на стабилизацию клеточных мембран ради сохранения жизнедеятельности клеток. По нашим данным, при хронической стрессовой реакции повышается интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ). Одновременно с этим происходит усиление активности альтернативной антиоксидантной защиты клеток. Например, у всех детей с хронической головной болью на фоне снижения содержания лизофосфатидилхолина (ЛФТХ) отмечалось увеличение концентрации фосфатидилхолина (ФТХ), что приводило к достоверному повышению индекса стабильности клеточных мембран (ИСКМ), определяемого нами по формуле: $ИСКМ = ФТХ / ЛФТХ$ [21]. Важную роль в стабилизации клеточных мембран играют свободный холестерин (СХ) и фосфолипиды (ФЛ). Увеличение соотношения СХ/ФЛ,

установленное у всех детей с хроническими головными болями, указывает на эффект «конденсации», т. е. уплотнение клеточных мембран. При этом происходит повышение микровязкости, толщины клеточных мембран, уменьшается их текучесть и подвижность, следовательно, снижается проницаемость клеточных мембран для воды, электролитов и других веществ. В результате повышается электрическая стабильность мембран, тормозятся процессы ПОЛ. Таким образом, биологическим смыслом гиперхолестеринемии является повышение стабильности, «уплотнение» клеточных мембран, направленное на уменьшение разрушающего действия ПОЛ, возникающего при стрессе. Однако, сохраняя свою структуру и внутриклеточный гомеостаз, клетки частично теряют функциональную активность. В клетках уменьшается трансмембранная диффузия, понижается рецепторная чувствительность, уменьшается возбудимость. Стабилизация обменных процессов в организме при хроническом стрессе достигается за счет активизации стресс-лимитирующих реакций (феномен адаптационной стабилизации структур). При феномене адаптационной стабилизации структур в первую очередь усиливается защита клеточных, митохондриальных, лизосомальных и ядерных мембран [5]. На основании комплексного исследования адаптационно-компенсаторных механизмов при хроническом стрессе прослеживается определенная, как нам кажется, общебиологическая закономерность: чем более стойкие «внешние» клинические проявления, тем сильнее стремление к сохранению внутреннего гомеостаза, тем больше выражена «мобилизация к стабильности», несмотря на потерю некоторой функциональной активности [21].

Для эрготропной стадии хронического стресса характерна более выраженная лабильность состояния клеточных мембран. Это связано с высокой активностью катаболических процессов, в результате чего часть фосфолипидов мембран мобилизуется для синтеза свободных жирных кислот, используемых организмом в качестве энергетического материала. В такой ситуации выше риск развития мембранолиза.

Для трофотропной стадии характерна более выраженная стабильность клеточных мембран, но при этом снижается оперативность (быстрота реагирования) приспособительных механизмов организма

из-за уменьшения рецепторной чувствительности клеток.

Особое внимание обращаем на определение адаптационных реакций организма с помощью оценки морфологического состава белой крови по Л.Х. Гаркави с соавт. [22]. При этом тип реакции диагностируется в основном по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле и по их соотношению с сегментоядерными нейтрофилами. Авторы различают: 1) реакцию тренировки (число лимфоцитов в пределах нижней половины зоны нормы); 2) реакцию спокойной активации (число лимфоцитов в пределах верхней половины зоны нормы); 3) реакцию повышенной активации (число лимфоцитов, по нашим данным, по сравнению со средними показателями нормы, увеличено меньше чем на 50%); 4) реакцию переактивации (число лимфоцитов, по нашим данным, по сравнению со средними показателями нормы, увеличено больше чем на 50%); 5) реакции стресса (острого и хронического), при которых число лимфоцитов меньше нормы, а количество нейтрофилов больше нормы. По нашему мнению, указанные изменения лейкоцитарной формулы при хроническом стрессе характерны для эрготропной стадии, а для трофотропной стадии характерна реакция переактивации, отражающая преобладание анаболических процессов, активацию синтеза минералокортикоидов.

Таким образом, в результате проведенных исследований (углубляющих представления о теории стресса) нам удалось доказать необходимость выделения эрготропной и трофотропной стадий хронического стресса, что расширило возможности использования этой теории для уточнения патогенеза многих заболеваний. В качестве примера можно обсудить некоторые аспекты патогенеза хронической патологии желудочно-кишечного тракта (гастродуоденита, язвенной болезни и т. д.). Давно известно, что хронический (в основном психоэмоциональный) стресс способствует развитию указанной патологии. Однако некоторые патогенетические детали его влияния неизвестны. По нашему мнению, одним из патогенетических компонентов хронической патологии желудочно-кишечного тракта является хроническая стрессовая реакция в стадии преобладания трофотропных реакций, когда на фоне выраженной ваготонии в результате дисбаланса агрессивных и защитных факторов возникает

повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, развитие воспалительного процесса, поддерживаемого высокой секрецией минералокортикоидов, ацетилхолина, гистамина.

Выделенные нами стадии хронической стрессовой реакции помогут обеспечить оптимальное проведение тренировочного процесса у юных спортсменов, предупредить побочные эффекты эрготропных (в начале хронических физических перегрузок) и трофотропных (в период «пика формы») реакций. Теоретические представления о хронической стрессовой реакции позволяют высказать мысль о том, что гиперплазия вилочковой железы у детей раннего возраста, а также ожирение – это проявления трофотропной стадии хронической стрессовой реакции.

Адаптационные реакции действуют по принципу опережающего отражения событий [23], а также по принципу автоматического саморегулирования [4]. Благодаря принципу опережающего отражения событий на начальном этапе адаптации деятельность организма осуществляется при почти полной мобилизации функциональных резервов [6, 23], т. е. при развитии патологического процесса сначала возникает фаза напряженной адаптации, которая сменяется фазами относительной компенсации и декомпенсации. Эти фазы характерны как для эрготропной, так и для трофотропной стадий [24]. Выделение этих фаз базируется на сравнении альтернативных показателей, например, показателей, отражающих состояние симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). В своей работе мы часто использовали показатели кардиоинтегралографии, характеризующие активность симпатического (АМо) и парасимпатического (Δх) отделов ВНС, а также – интегрального показателя исходного вегетативного тонуса (ИН) (рис. 2)

При эрготропной стадии для фазы напряженной адаптации характерно одинаковое повышение активности симпатического и парасимпатического отделов, для фазы относительной компенсации – недостаточное повышение тонуса парасимпатического отдела, для фазы декомпенсации – повышение активности симпатического отдела и снижение парасимпатического.

При трофотропной стадии для фазы напряженной адаптации характерно одинаковое повышение тонуса парасимпатического и сим-

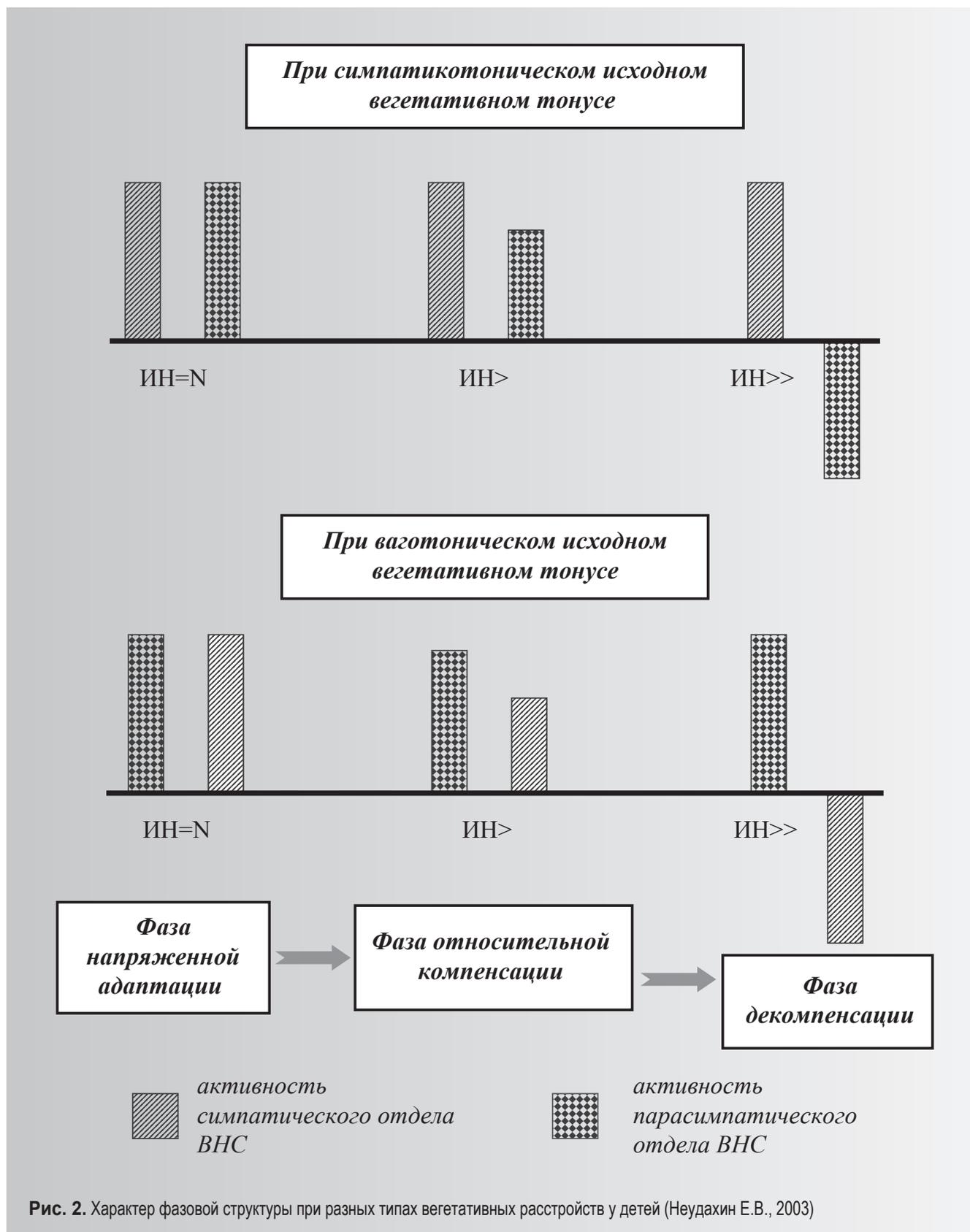


Таблица. Классификация хронического стресса (Неудахин Е.В., 2008)

Стадии	Маркёры	Фазы
Эрготропная	Дефицит массы тела, симпатикотония, лейкоцитоз, нейтрофилёз, лимфопения, гиперсекреция глюкокортикостероидов, гипосекреция минералокортикостероидов и инсулина, гипергликемия, гиперлипидемия за счёт триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина	Напряжённой адаптации
Трофотропная	Ожирение, ваготония, лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, гипосекреция глюкокортикостероидов, гиперсекреция минералокортикостероидов и инсулина, гипогликемия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия за счёт триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот	Относительной компенсации Декомпенсации

патического отделов, для фазы относительной компенсации – недостаточное повышение активности симпатического отдела, для фазы декомпенсации – повышение парасимпатического тонуса на фоне уменьшения симпатического. Кроме того, для оценки адаптационно-компенсаторных реакций и определения указанных фаз при различных патологических состояниях у детей использовались такие альтернативные показатели, как паратгормон и кальцитонин, остеокальцин и С-концевые телопептиды, кальций и магний, а также другие альтернативные противоположности [24, 25].

На основании данных исследования функционального состояния вегетативной нервной системы, эндокринного и метаболического статуса, установления маркёров, ассоциированных с той или иной стадией хронического стресса, а также с их фазами, предлагается классификация хронического стресса (табл.).

Выделение указанных стадий и фаз, безусловно, способствует индивидуализации лечебных мероприятий при хроническом стрессе, являющимся патологической основой многих хронических заболеваний.

Литература

1. *Сперанский А.Д.* Элементы построения теории медицины. М. Л., 1935. 344 с.
2. *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. М: Медицина, 1960. 254 с.
3. *Алякринский Б.С., Степанова С.И.* По закону ритма. М.: Наука, 1985. 176 с.
4. *Панин Л.Е.* Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983. 232 с.
5. *Меерсон Ф.З.* Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 278 с.
6. *Меерсон Ф.З.* О «цене адаптации». Патол. физиология и экспериментальная терапия. 1986. № 3. С. 9–19.
7. *Меерсон Ф.З.* Концепция долговременной адаптации. М., 1993; 140 с.
8. *Широкова Е.И.* Диалектика адаптации: стресс и парабиоз. Методические и социальные проблемы медицины и биологии. М., 1983. С. 98–105.
9. *Панин Л.Е.* Проблемы острого и хронического стресса. Кн.: Острый и хронический стресс. Сыктывкар, 1986. С. 7–11.
10. *Неудахин Е.В.* Новые теоретические аспекты хронической стрессовой реакции у детей. Педиатрия: проблемы и перспективы (К 70-летию кафедры детских болезней № 2 РГМУ). Сб. научн. трудов. Под ред. В.А. Таболина. М., 2001. С. 77–83.
11. *Казначеев В.П.* Некоторые проблемы адаптации и экологии человека в аспекте общей патологии. Вестник АМН СССР. 1979. № 11. С. 51–57.
12. *Березин Ф.Б., Мирошников М.П.* Эмоциональный стресс и психосоматические расстройства. Подходы к терапии. *Materia MEDICA*, 1996. № 1 (9). С. 29–56.
13. *Benito M., Lorenzo M., Medina J.M.* Relationship between lipogenesis and glycogen synthesis in maternal and foetal tissues during late gestation in the rats. *Biochim. I.* 1982;204(3):865–868.

14. *Кассиль Г.Н.* Внутренняя среда организма. М.: Наука, 1978. 224 с.
15. *Неудахин Е.В.* Клинико-метаболические и генетические аспекты гипотрофии у детей раннего возраста. Автореф. дисс... докт. мед. наук. М., 1992. 39 с.
16. *Неудахин Е.В., Ожегов А.М., Королёва Д.Н., Петрова И.Н.* Особенности регуляции костного метаболизма в грудном возрасте у детей, родившихся с пренатальной гипотрофией. Вопросы детской диетологии. 2012. № 10 (5). С. 17–22.
17. *Гансбургский А.Н.* Состояние эндотелия аорты в условиях хронического стресса. Арх. анатом., гистол. и эмбриол. 1985. № 6. С. 38–41.
18. *Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Алексеева Н.В.* Полиорганная мембранная патология как результат окислительного стресса в организме. Сб. науч. статей «Полиорганная мембранная патология у детей». М., 1991. С. 2–13.
19. *Морено И.Г., Неудахин Е.В.* Характер вегетативно-эндокринных изменений при артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом. Материалы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России. М.: ИД Медпрактика, 2006. С. 398–402.
20. *Vasan R.S.* Cardiac function and obesity. Heart. 2003. 89:1127–1129.
21. *Талицкая О.Е., Неудахин Е.В., Таболин В.А., Сахаров В.В.* Патогенетическое значение изменений липидного обмена в развитии головных болей у детей. Детская больница. 2001. № 2 (4). С. 21–23.
22. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. Изд-во Ростовского университета. 1979. 128 с.
23. *Давыдовский И.В.* Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. 611 с.
24. *Неудахин Е.В.* О хроническом стрессе и ассоциированных с ним психовегетативных расстройствах. Детская вегетология. Под ред. Р.Р. Шиляева и Е.В. Неудахина. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2008. 408 с.
25. *Неудахин Е.В., Морено И.Г., Гурьева Е.Н., Иванова С.В.* Характер нарушений энергообмена клетки при хроническом стрессе у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 57 (4/2). С. 112–118.

Автор

НЕУДАХИН
Евгений Васильевич

Д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, г.н.с. ГБУЗ
«НПЦ специализированной медицинской помощи детям
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». E-mail: pediatr_ev@mail.ru

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СКОЛИОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ

¹ ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Москва, ул. Приорова, 10.

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

TACTICS OF SURGICAL CORRECTION OF SCOLIOSIS IN PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY

¹ State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619

² FGBU «National Medical Research center of traumatology and orthopedics named after N. N. Priorov» of the Ministry of health of the Russian Federation (Director – academician of RAS and RAMS, Professor S.P. Mironov). 10, Priorova st., Moscow, Russia.

Резюме

Представлены клинические наблюдения, демонстрирующие лечение сколиозов на фоне спинальной мышечной атрофии. Показано, что в результате оперативного вмешательства у пациентов восстановлен баланс туловища, предотвращена прогрессия деформации позвоночника и грудной клетки, улучшено самообслуживание.

Ключевые слова: оперативное лечение, нейромышечный сколиоз, коррекция и фиксация позвоночника, спинальная мышечная атрофия.

Abstract

The paper presents clinical observations of treatment outcomes of scoliosis associated with spinal muscular atrophy. It was shown that surgical intervention resulted in corrected body balance, prevented progression of spine and thorax deformity, and improved self-care in patients.

Key words: surgical treatment, neuromuscular scoliosis, correction and fixation of the spine, spinal muscular atrophy.

Спинальные мышечные атрофии (СМА) – группа наследственных заболеваний детского возраста, впервые они были описаны G. Werdnig в 1891 году. Одним из признаков данных заболеваний была симметричная атрофия клеток передних рогов спинного мозга и передних корешков, вызывающая нарушение нейро-мышечной передачи и прогрессирующий паралич.

На сегодняшний момент выделяют 4 формы СМА, из которых наиболее тяжелым является первый, при котором поражаются глотательные мышцы и диафрагма. Данный тип характеризуется ранней смертностью. Второй тип несколько благоприятнее: пациенты способны сидеть без поддержки, однако они часто страдают от осложнений, связанных с инфекциями дыхательных путей.

Третий тип, описанный E. Kugelberg и L. Wexler характеризуется более поздним началом и относительно доброкачественным течением. Пациент способен стоять, но испытывает сильную слабость. Тип 4 – взрослая форма болезни, характеризующаяся атрофией мышц рук, ног и языка, которые появляются после 35 лет.

СМА вызвана мутацией SMN1 гена, кодирующего белок SMN. Диагноз СМА подтверждается в результате ДНК-анализа. У пациентов с мышечной атрофией производится меньшее количество SMN белка, что приводит к потере моторных нейронов. Эти процессы сопровождается нарушением работы поперечнополосатой мускулатуры нижних конечностей, а также головы и шеи. Мышцы верхних конечностей обычно не страдают. Для спинальных амиотрофий характерно сохранение чувствительности, а также отсутствие задержки психического развития.

Сколиозы у пациентов, страдающих СМА носят нейромышечный характер и могут сочетаться с костно-суставными деформациями, деформациями грудной клеткой, вывихами суставов. Сколиотическая дуга протяженная, односторонняя, захватывает большое количество позвонков, сопровождается выраженным перекосом таза.

В отечественной литературе работы, посвященные оперативному лечению сколиозов на фоне СМА практически отсутствуют. Данная тяжелая группа пациентов долгое время была вынуждена получать лечение за рубежом. Приводим клинические случаи успешного оперативного лечения деформаций позвоночника у пациентов, страдающих

СМА, наблюдавшихся в НПЦ Специализированной МПД имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ.

Клинический пример № 1

Пациентка Р., 17 лет, наблюдалась в НПЦ Спец МПД с диагнозом: Нейро-мышечный сколиоз грудно-поясничного отдела 4 ст. на почве спинальной амиотрофии (2 тип).

Из анамнеза известно, что в возрасте 6 месяцев у ребенка после ОРВИ отмечено снижение тонуса мышц конечностей, прогрессирующее снижение двигательной активности. Наблюдалась в психоневрологическом стационаре по месту жительства с диагнозом наследственное заболевание нервной системы. Обследована в центре молекулярной медицины, проводился ДНК-анализ, выявлены делеция в 7, 8 экзонах SWN гена в гетерозиготном состоянии, диагноз СМА подтвержден. С 8 лет родителями отмечено появление и прогрессирование деформации позвоночника.

При поступлении вялый тетрапарез, выраженная левосторонняя деформация грудно-поясничного отдела позвоночника с перекосом таза вправо, боли в спине. Рентгенологически выявлен грудно-поясничный сколиоз 4 ст. (135 градусов по Коббу), наклон таза вправо – угол наклона (между линией, соединяющей крылья подвздошных костей и горизонтальной линией) 20 градусов (рис. 1).

Первым этапом выполнено наложение кольца гало-аппарата, проводилась гало-тракция в течение 14 дней. Вторым этапом проведено оперативное вмешательство: в условиях интраоперационной гало-трак-



ции проведена дорсальная коррекция и фиксация позвоночника гибридной металлоконструкцией (в верхнем и нижнем полюсе металлоконструкции транспедикулярные винты, на вершине деформации – проволоочная ламинарная фиксация по Luque) с фиксацией таза. Продолжительность операции – 3 часа 40 минут, интраоперационная кровопотеря – 700 мл. Коррекция сколиотической деформации составила с 135 до 55 градусов, кифотической – с 88 до 42 градусов, коррекция наклона таза с 20 до 10 град. (рис. 2).

Послеоперационный период протекал без осложнений, продолженная ИВЛ не потребовалась, рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 14 суток. При контрольном осмотре через 3, 6 и 12 месяцев металлоконструкция стабильна, потеря

коррекции через 1 год – 8% (с 65 до 70 град). При исследовании функции внешнего дыхания отмечено увеличение жизненной емкости легких (через 6 мес. после оперативного лечения) на 35%.

Клинический пример № 2

Пациентка Т., 17 лет, находилась на оперативном лечении с диагнозом: Нейромышечный грудно-поясничный сколиоз 4 ст. на фоне спинальной мышечной атрофии 2 типа. Наблюдается с данным диагнозом с 2-летнего возраста. До 4–5-летнего возраста самостоятельно передвигалась, затем нарастал прогрессирующий тетрапарез. При поступлении нижний грубый вялый парапарез и верхний умеренный парапарез.

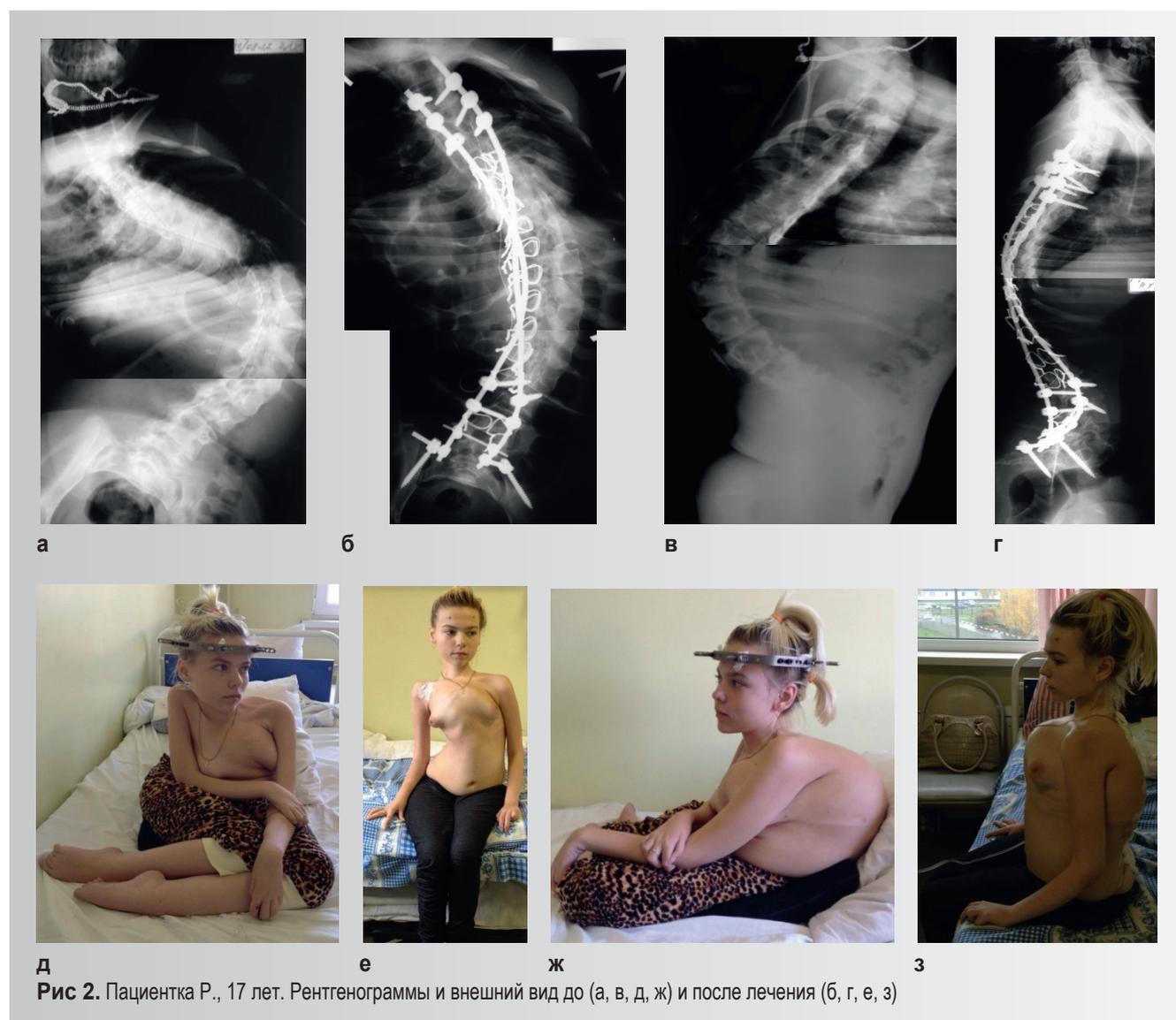


Рис 2. Пациентка Р., 17 лет. Рентгенограммы и внешний вид до (а, в, д, ж) и после лечения (б, г, е, з)



При поступлении жалобы на наличие деформации позвоночника и грудной клетки, боли, быстрая утомляемость мышц спины. Пациентка передвигается на инвалидном кресле, в положении сидя испытывает значительный дискомфорт из-за выраженного дисбаланса туловища. Использует полужесткий грудопоясничный корсет. По снятии корсета выраженная левосторонняя грудопоясничная кифосколиотическая деформация, левосторонний реберный горб (рис. 3). По данным рентгенографии позвоночника, угол сколиотической деформации составляет 95 град. кифотической сидя – 50 град. Угол наклона правой подвздошной кости таза 25 градусов.

По заключению анестезиолога и реаниматолога имеется высокая степень анестезиологического риска, однако абсолютные противопоказания к проведению общей анестезии и хирургического вмешательства отсутствуют.

Пациентке проведено оперативное вмешательство – дорсальная коррекция и фиксация позвоночника винтовой металлоконструкцией (рис. 4). После субпериостального скелетирования паравертебральных мышц установлены транспедикулярные винты, также произведена задняя мобилизация позвоночника: многоуровневая остеотомия по Смит-Петерсону (SPO – резекция остистых, суставных отростков, корригирующая ламинотомия, иссечение желтой связки). После достижения удовлетворительной мобильности проведена коррекция и фиксация позвоночника, задний спондилодез.

Продолжительность операции – 7 часов 40 минут, интраоперационная кровопотеря – 1200 мл. Коррек-



ция сколиотической деформации составила с 95 до 50 градусов, кифотической – с 50 до 30 градусов, коррекция наклона таза с 25 до 10 град. (рис. 5).

Пациентка активирована на 2 сутки после вмешательства, в положении сидя отмечено устранение дисбаланса туловища, значительная коррекция сколиотической и кифотической деформации. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 12 сутки. При контрольном осмотре через 3 и 6 месяцев болевой синдром в спине купирован, значительно улучшилось самообслуживание пациентки, нормализовалась работа органов желудочно-кишечного тракта. По данным рентгенограмм, металлоконструкция стабильна, потери коррекции не отмечено. При исследовании функции внешнего дыхания зарегистрировано увеличение жизненной емкости легких (через 6 мес. после оперативного лечения) на 25%.

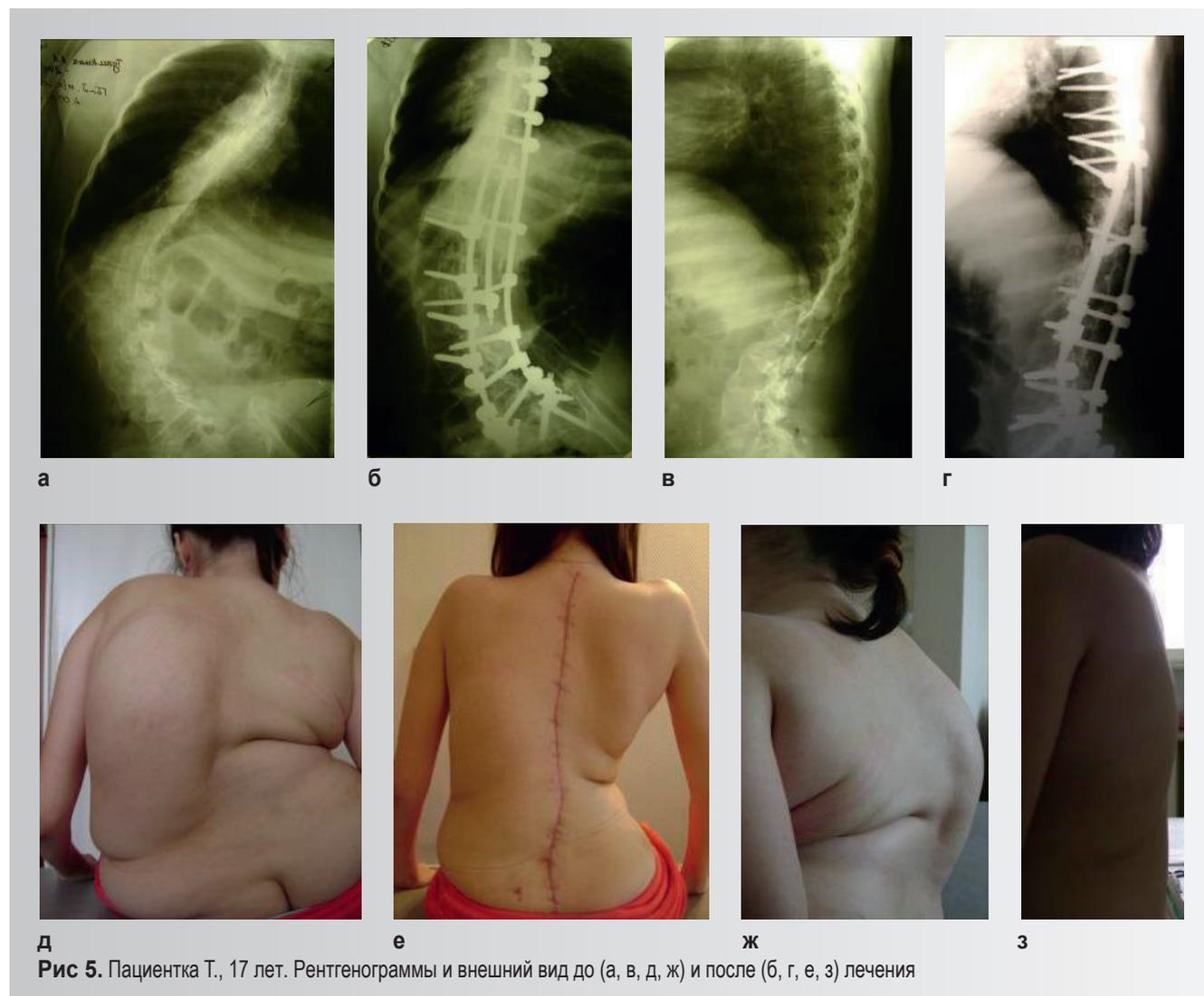


Рис 5. Пациентка Т., 17 лет. Рентгенограммы и внешний вид до (а, в, д, ж) и после (б, г, е, з) лечения

Обсуждение и выводы

Сколиозы на фоне СМА являются нейромышечными деформациями, обусловленными поражением 2 мотонейрона передних рогов спинного мозга [1].

В доступной нам отечественной литературе отсутствовал материал по вопросам хирургической коррекции нейромышечных деформаций позвоночника, что делает изучение данной проблемы актуальным.

Отсутствие своевременного лечения нейромышечных деформаций позвоночника вызывают следующие симптомы:

- боль;
- нарушенный баланс туловища при сидении, что значительно снижает самообслуживание больных;
- пролежни;
- психологические проблемы (для пациентов с

сохранным интеллектом);

- проблемы со стороны органов грудной клетки (уменьшение показателей ФВД, респираторные заболевания, пневмонии, нарушение работы сердечно-сосудистой системы) [2, 3, 4].

Перед проведением вмешательств на позвоночнике у пациентов в ряде случаев проводится устранение сопутствующей патологии – контрактур и возможных вывихов в суставах.

Учитывая протяженность сколиотической дуги, значительную ротацию позвонков, относительную мобильность, практически постоянно присутствующий перекос таза, при проведении коррекции и фиксации нейромышечных деформаций используются дорсальные методики [5, 6].

Вентральный подход используется для проведения релиза межпозвонковых структур и как само-

стоятельный подход при лечении нейромышечных деформаций применяется редко [7, 8].

Для фиксации позвоночника у пациентов с нейромышечными деформациями применяются винтовые, либо комбинированные конструкции (винты + проволока). При оперативной коррекции сколиоза важным моментом является многоуровневая фиксация с установкой большого числа опорных элементов (желательно фиксировать каждый сегмент сколиотической дуги). Многоуровневая фиксация позволяет равномерно распределить нагрузку на опорные элементы позвоночника, в которых зачастую отмечается остеопения, и в условиях неполноценной паравертебральной мускулатуры надежно удерживать позвоночный столб [9, 10].

Так как практически все нейромышечные деформации сопровождаются перекосом таза, при мон-

таже конструкции в нижнем полюсе используется узел пельвик/сакро-пельвик-фиксации. Показаниям к фиксации таза является угол наклона таза (между линией, соединяющей крылья подвздошных костей и горизонтальной линией) более 15 градусов.

В результате хирургической коррекции нейромышечного сколиоза у наших пациентов достигнута:

- коррекция деформации позвоночника;
- остановка прогрессии сколиоза, уменьшение болевого синдрома;
- восстановление правильного сагиттального и фронтального баланса туловища, облегчение передвижения в кресле-каталке;
- исправление формы и объема деформированной грудной клетки, улучшение функции внешнего дыхания;
- улучшение самообслуживания пациентов.

Литература

1. *Shapiro F., Specht L.* The diagnosis and orthopaedic treatment of inherited muscular diseases of childhood. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:439–454.
2. *Bell D., Moseley C, Koreska J.* Unit rod segmental spinal instrumentation in the management of patients with progressive neuromuscular spinal deformity. *Spine.* 1988;14:1301–7.
3. *Lonstein J.E., Akbarnia B.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.
4. *Pehrsson K., Larsson S., Oden A., et al.* Long term follow-up of patients with untreated scoliosis. A study of mortality, causes of death, and symptoms. *Spine.* 1992;17:1091–6.
5. *Banta J.V.* Combined anterior and posterior fusion for spinal deformity in Myelomeningocele. *Spine.* 1990;15:946–52.
6. *Brown J., Zeller J., Swank S., et al.* Surgical and functional results of spine fusion in spinal muscular atrophy. *Spine.* 1988;14:763–70.
7. *Brown C.A., Lenke L.G., Bridwell K.H., et al.* Complications of pediatric thoracolumbar and lumbar pedicle screws. *Spine.* 1998;23:1566–71.
8. *Granata C., Merlini L., Cervellati S., et al.* Long term results of spine surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1996;6:61–8.
9. *Broom M.J., Banta J.V., Renshaw T.S.* Spinal fusion augmented by Luque-rod segmental instrumentation for neuromuscular scoliosis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1989;71:32–44.
10. *Suk Se-Il, Kim J.H., Kim W.J., et al.* Posterior vertebral column resection for severe spinal deformities. *Spine.* 27:2374–82.

Авторы

<i>ШАВЫРИН Илья Александрович</i>	К.м.н., ведущий научный сотрудник группы вертебологии и ортопедии НПЦ специализированной медицинской помощи детям (г. Москва, Авиаторов,38). Shailya@ya.ru
<i>КУДРЯКОВ Степан Анатольевич</i>	К.м.н., врач травматолог-ортопед группы вертебологии и ортопедии НПЦ специализированной медицинской помощи детям (г. Москва, Авиаторов, 38). Ventral@ya.ru
<i>КОЛЕСОВ Сергей Васильевич</i>	Д.м.н., профессор, заведующий отделением патологии позвоночника ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (г. Москва, Приорова, 10). Dr-kolesov@ya.ru

KAPOSIFORM HAEMANGIOENDOTHELIOMA IN INFANCY, AFFECTING THE ENTIRE GASTRO-INTESTINAL TRACT

¹ Department of Paediatrics, University of Szeged, Hungary.

² Department of Paediatrics, Bács-Kiskun County Teaching Hospital.

³ Department of Pathology, University of Szeged, Hungary.

⁴ Department of Dermatology, University of Szeged, Hungary.

Abstract

Kaposiform haemangioendothelioma is a rare vascular neoplasia of childhood. We present a neonate, whose entire gastrointestinal tract was involved by this aggressively growing tumour. The main symptoms of the disease were feeding difficulty, subileus, ileus and intestinal necrosis with consequent septic condition. Furthermore, involvement of the urogenitary tract was also observed. We hypothesize that dilated haemangioma-like vessels in the bowel wall may have functioned as shunts and might have substantially contributed to the extensive intestinal necrosis, an unusual presentation of a haemangioma-like disease.

Key words: *haemangioendothelioma, gastrointestinal tract, necrosis, neonate.*

Introduction

Gastrointestinal haemangiomatosis usually involves gastrointestinal bleeding [1, 2]. Kaposiform haemangioendothelioma (KH), a rare childhood disease resembling juvenile haemangioma, was described in 1993. It most commonly involves the superficial or deep tissues of the extremities, the neck-face, or the chest-trunk area [3, 4]. In some cases, it can also affect retroperitoneal and gastrointestinal organs [4].

We report a case of a neonate who suffered from intestinal haemangiomatosis, with histological features that fit the description of KH. We regard this case as a new clinical entity due to its unusual presenting symptoms with local ischemia and consequent intestinal necrosis.

Case report

Clinical presentation

A 16-day-old female neonate was referred to our department with symptoms of necrotizing enterocolitis and sepsis. She was born in the 37th gestational week with a birth weight of 2920 g. During the perinatal period, a feeding problem and *Streptococcus agalactiae* infection was found. Following antibiotic treatment, she was released on the 10th day of life, but in two days she was readmitted with repeated, bile-stained vomits. Her bowels

became meteoristic, and septic shock condition developed. An abdominal-chest x-ray revealed free air in the abdominal cavity. She was operated on 12 hours after arrival, as soon as her cardiopulmonary state could be stabilized. On exploration, almost the entire small bowel was livid and necrotic. There were only a 100-mm-long oral part of the small intestine and a 150-mm-long part of the terminal ileum, which seemed to be viable. Intestinal malrotation was not noticed. Partial resection of the obviously necrotic intestinal segment was performed but total resection was postponed for a second look surgery in order to allow some time for a demarcation of the necrotic and viable parts. The resected part of the bowel was sent for histopathological examination. Postoperatively the neonate was in a severe but stable condition. Signs of repeated intestinal perforation developed. In two weeks' time the second look surgery was also performed, when the previously observed livid parts of the small bowels were already found to be necrotic. Following resection of these segments of the bowel, end-to-end anastomosis was performed. In the following 2 months she was continuously in severe condition, and needed total parenteral nutrition.

Abdominal suture insufficiency and purulent leakage emerged through the abdominal wound. She

passed away at the age of 80 days, 64 days following admission.

Pathological findings of surgical specimen

Microscopic examination exhibited multifocal angiomatous proliferation extending from the submucosa to the subserosal region. The muscular layer was also involved focally. The vascular proliferation included mainly dilated vascular spaces, resembling cavernous haemangiomas filled with red blood cells (Fig. 1B). There were only a few foci mainly in the submucosa where a different pattern of vascular proliferation was observed with solid endothelial nodules.

Multifocal necrosis and fibrinopurulent peritonitis were present in association with the dilated vascular spaces. No evidence of capillary microthrombi could be seen in the proliferating capillaries.

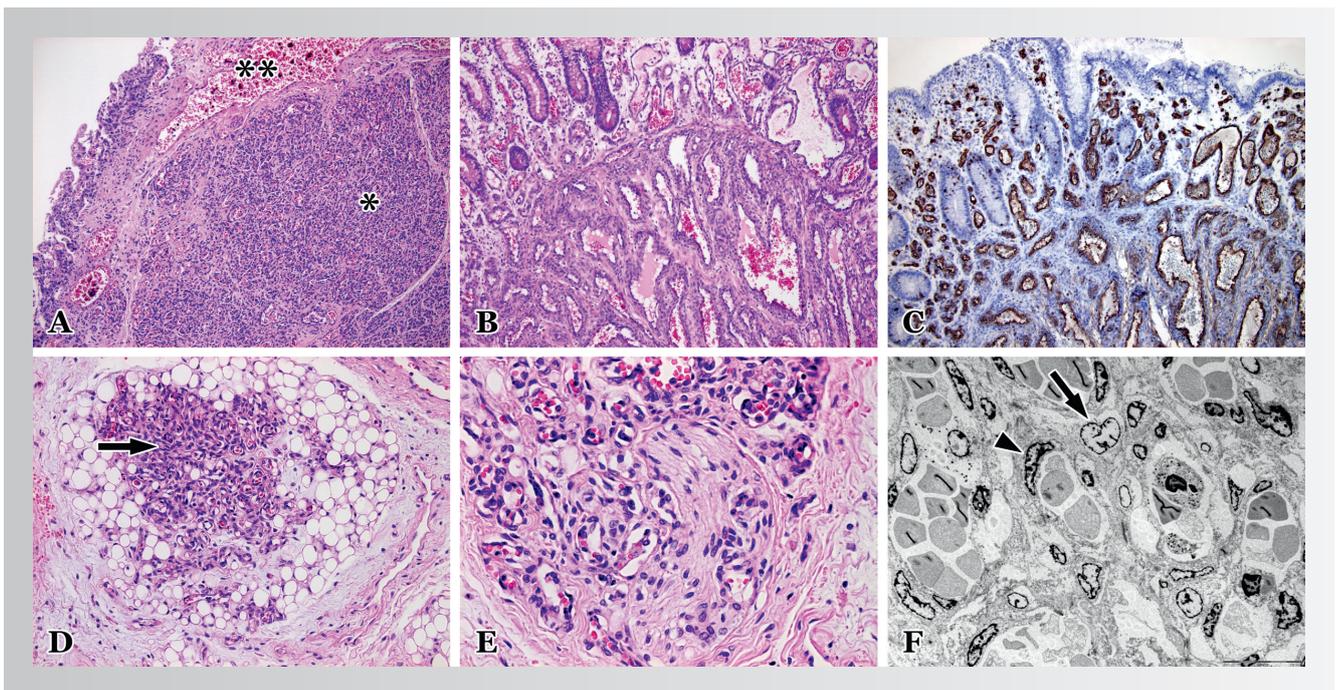
Immunohistochemistry

Antibodies CD 34 (clone QBEnd 10; NeoMarkers, USA), CD31 (clone JC 70A, DAKO, Denmark), factor VIII (clone F8/86, NeoMarkers), podoplanin (clone D2-40 Histopathology LTD, Hungary), Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR – Labvision, USA) and smooth muscle actin (clone 1A4; DAKO) were applied to confirm the presence of endothelial cells and pericytes in the

capillary proliferations and to characterize its cellular composition. Further antibodies, such as Ki 67 (clone B56, Histopathology Ltd., Hungary), cyclin D1 (clone 124, DAKO) and bcl-2 (clone DCS-6, DAKO), were used to resolve questions raised about the nature of vascular proliferation and whether it is neoplastic or not.

Post-mortem histology

Systematic tissue sampling was carried out for a histological evaluation. The findings were the same that were seen in the surgical sample. Microscopically, multifocal nodular proliferation of endothelial cells was noted in the liver, mesentery, stomach, and small and large intestines (Fig. 1A, B, C, D). Samples from the pelvic organs, uterine cervix, and bladder showed vascular proliferation, too. There were multiple lesions composed of elongated endothelial cells, which formed small, round or slit-like spaces with focal haemosiderin deposition as well as submucosal dilated vessels, resembling a cavernous haemangioma. Nodules also showed convoluted vascular channels reminiscent of Kaposi's sarcoma but there was no sign of adjacent chronic inflammation, reflecting the presence of KH. A perineural spread was also visible (Fig. 1E). The presence of endothelial cells was confirmed by the CD31, CD34 and factor VIII expression. VEGFR



and podoplanin, indicating the presence of lymphatic elements, showed focal expression in the vessel lumina. Ultrastructural examination from the bowel sample also confirmed the presence of endothelial cells and pericytes (Fig. 1F). Further immunohistochemistry showed a moderate proliferate activity of the endothelial cells (Ki 67). There was cyclin D1 expression indicative of an increased cell cycle promotion. Apoptosis resistance was suggested by positive bcl-2 expression. Smooth muscle actin staining showed pericytes around the proliferating endothelial cells, indicating that the vascular proliferation is formed by two cell types. These findings are more indicative of an aggressive neoplasm rather than a reactive vascular proliferation. In the mesentery and liver, capillary proliferation dominated with intermingling foci of glomeruloid endothelial proliferations. No other organs, including the heart, skin, central nervous system and bones, were involved in the vascular malformation. The hypoplastic right kidney showed non-specific tubulointerstitial damage with secondary glomerular sclerosis without renal dysplasia.

Discussion

Although several symptoms show overlap with haemangiomas, aggressive, systemic KH is a rare entity, which can terminate patients' life. Because of the rarity of the condition, many cases may be reported as haemangiomas. The differentiation of haemangioma from haemangioendothelioma creates a diagnostic challenge for pathologists. Features of glomeruloid areas, haemosiderin deposition, areas with a mixed lymphatic and pericytes covered endothelial cells lined capillaries, occasional spindle shaped cells, and hyaline globules favour a diagnosis of haemangioendothelioma. Ancillary methods with confirmation of the presence of endothelial cells markers, expression of CD31, CD34, factor VIII, VEGFR and podoplanin, areas with high mitotic activity, lack of apoptosis coupled with an aggressive behaviour, occasional perineural spread in our case indicated a multifocal semimalignant tumour [5].

In KH cases with the typical pathological features, the typical morphologic presence includes glomeruloid vascular proliferations and accompanying lymphatic vascular proliferation. Reported age distribution is typically between 1 month and 20 years. [3, 4], although recently adult cases were also described [6,

7]. Evidence of lymphatic spread and lymph node metastases were described [4] and the multifocality of KH was also observed in a few cases [8, 9, 10].

In our case, the initial symptoms included a feeding disorder and later ileus without an apparent haemorrhage. There was no clinical evidence of Kasabach-Merritt syndrome, although its reported incidence in KH is 42.2% [3]. The surgically removed portion of the small bowel showed segmental transmural vascular proliferation with cavernous haemangioma-like areas and with slit-like, glomeruloid endothelial cell proliferations. On autopsy, the vascular proliferation also involved the retroperitoneum extending to the gastrointestinal tract, from the stomach to the rectum as well as the liver. Beyond the gastrointestinal tract, the involvement of the urogenital tract could also be observed, including the uterine cervix and the periurethral area of the bladder. The morphological findings eventually led to a final conclusive diagnosis of Kaposiform haemangioendothelioma of the intestine.

Several questions can be raised about the mechanism of the bowel wall necrosis. Ischemia of the bowel without any apparent vascular occlusion can be explained by a steal effect. Previously closed shunts might gradually have led to circulatory redistribution because of the proliferation and expansion of the glomeruloid areas. It is suggested in the literature that lymphatic and haemangioma-like channels are an integral part of KH, and the glomeruloid vascular proliferation might initiate their formation. In our case the dilated haemangioma-like part might have caused a steal effect while the glomeruloid proliferations propagated, eventually leading to almost complete involvement of the gastrointestinal tract.

We considered our case worth of reporting, because of the initial manifestations as well as the questions raised about the nature and behaviour of the vascular proliferations. Kaposiform haemangioendothelioma affected the entire gastrointestinal tract in this neonate with widespread necrosis that seems to be a new disease entity of a severe haemangiomatic illness. A further question is the involvement of the urogenital tract, which raises the possibility of the multifocality of KH, which was described so far only in a few cases [8, 9, 10].

Conflicts of Interest Statement

The authors report no conflicts of interest.

References

1. Ikeda K., Murayama H., Takano H., Araki S., Ikejiri K. Massive intestinal bleeding in haemangiomatosis of the duodenum. *Endoscopy*. 1980;12:306-10.
2. Scafidi D.E., McLeary M.S., Young L.W. Diffuse neonatal gastrointestinal haemangiomatosis: CT findings. *Pediatr Radiol*. 1998;28:512-4.
3. Zukerberg L.R., Nickoloff B.J., Weiss S.W. Kaposiform haemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merrit syndrome and lymphangiomatosis. *Am j Surg Path*. 1993;17:321-328.
4. Lyons L.L., North P.E., Mac-Moune Lai F., Stoler M.H., Folpe A.L., Weiss S.W. Kaposiform haemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile haemangioma. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:559-68.
5. Goldblum J.R., Weiss S.W., Folpe A.L. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 6th edition. Philadelphia: Elsevier, 2014.
6. Yu L., Yang S.J. Kaposiform hemangioendothelioma of the spleen in an adult: an initial case report. *Pathol Oncol Res*. 2011;17(4):969-72.
7. Kim M.G., Choi Y.S., Park S.J., Chong S.M. Kaposiform hemangioendothelioma of the breast in an adult female. *Clin Breast Cancer*. 2011;11(2):135-7.
8. Chen Y.J., Wang C.K., Tien Y.C., Hsieh T.J. MRI of multifocal kaposiform haemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Radiol*. 2009;82(975):e51-4.
9. Nakaya T1, Morita K2, Kurata A3, Ushiku T4, Igarashi T2, Kuroda M3, Fukayama M4. Multifocal kaposiform hemangioendothelioma in multiple visceral organs: an autopsy of 9-day-old female baby. *Hum Pathol*. 2014;45(8):1773-7.
10. Azma R., Alavi S., Khoddami M., Arzanian M.T., Nourmohammad A., Esteghamati S. Multifocal kaposiform hemangioendothelioma of soft tissue with bilateral pulmonary involvement in an adolescent. *Korean J Pediatr*. 2014;57(11):500-4.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ ГУБЫ И НЁБА

¹ ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

Neudakhin E.V.¹, Prityko A.G.², Balakireva G.M.³, Zarichanskii V.A.⁴, Suleimanov A.B.⁵

PECULIARITIES OF PATHOGENESIS OF SOMATIC PATHOLOGY IN CHILDREN WITH CONGENITAL CHEILOGNATHOPALATOSCHISIS

¹ State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenytsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

Резюме

В статье показано, что при врождённых расщелинах верхней губы и нёба под влиянием эндогенных (наследственных) или экзогенных (вызывающих нарушение эмбриогенеза) факторов, у детей возникают изменения в разных органах и системах организма. Эти изменения функционально связаны с врождённым пороком челюстно-лицевой области. Особое внимание следует обратить на взаимосвязь врождённого порока с психоэмоциональным состоянием ребёнка. Отмеченные системные взаимосвязи патологических процессов свидетельствуют о том, что в процессе проведения реабилитационных мероприятий должны участвовать специалисты разных профилей, способные учитывать особенности поражения каждого органа и системы организма.

Ключевые слова: дети, расщелины губы и нёба, соматическая патология, патогенез, лечение и профилактика.

Abstract

The article shows that with congenital cheilognathopalatoschisis influenced by internal (hereditary) or external (which cause embryogenesis disorder) causes, changes in different organs and systems of the organism occur in children. These changes functionally are connected with congenital malformation of maxillofacial area. Special attention should be paid to the interrelation between deficiency and psychoemotional state of a child. The systemic interrelations of pathologic processes noticed point to the fact that specialists of different areas of expertise, who can take into account peculiarities of each organ and system of the organism, should be engaged during the conduct of rehabilitation actions.

Key words: children, cheilognathopalatoschisis, somatic pathology, pathogenesis, treatment and prevention

Среди пороков развития у человека к числу наиболее распространённых и очень социально значимых относятся врождённые расщелины губы и нёба. По данным разных авторов [1, 2], их частота среди всех врождённых пороков колеблется от 12 до 36%. Они диагностируются в среднем у 1:1000 новорожденных. Причём количество детей, рож-

дённых с расщелинами верхней губы и нёба стабильно увеличивается. За последние 100 лет эти пороки стали встречаться в 3 раза чаще. Их рост объясняется увеличением количества тератогенных и генетических факторов. По данным клинко-генеалогических исследований, у 85% детей указанные пороки были спорадическими, у 15% – семей-

ными. Семейные пороки в 18% случаев являются моногенными, в 7,5% – хромосомными, в 12% – с неустановленным типом наследования, в 62,5% – мультифакторными [1].

В большинстве случаев врождённые дефекты лица и нёба имеют мультифакторный генез, т. е. связаны с повреждающим воздействием в эмбриональном периоде экзогенных и эндогенных факторов. Причиной развития врождённой расщелины губы и нёба могут быть: возраст родителей (мать старше 35 лет), соматические заболевания матери, влияние ионизирующей радиации и электромагнитных полей, действие некоторых лекарственных веществ (гормоны, жаропонижающие, тетрациклины, противосудорожные препараты и др.), многие химические вещества, применяемые в быту (ядохимикаты, бензин, формальдегид, кислоты и др.) оппортунистические инфекции у матери (краснуха, цитомегалия, токсоплазмоз и др.). Особое внимание следует обратить на такие тератогенные факторы, как алкоголь и никотин.

Действие повреждающих факторов, особенно велико в критические периоды, когда в процессе интенсивного формирования челюстно-лицевой области наблюдается наиболее высокая активность энергетического обмена в клетках. Таким критическим периодом для данной области являются 6–8 недели эмбриогенеза.

Под влиянием тератогенных факторов изменяется активность «скрытых» эпигенетических механизмов, что может привести к стабильным, наследуемым (потенциально обратимым) изменениям экспрессии генов с последующим формированием функциональных и морфологических нарушений. С годами неблагоприятный генетический «груз» накапливается, наследственная предрасположенность нарастает, так как увеличивается количество носителей этой патологии благодаря улучшению медицинской реабилитации [3, 4].

Врождённые дефекты лица и нёба нередко сочетаются с пороками развития в других органах и систем организма. Примерно у 40% пациентов с ротолицевыми расщелинами имеются сочетанные аномалии, что позволяет диагностировать у них определённые синдромы множественных врождённых пороков развития (МВПР). В современной литературе описано 154 синдрома МВПР, включающих орофациальные расщелины [5]. Одной из наиболее частых причин МВПР человека счита-

ются мутации на уровне гена или хромосомы. Наследственные врождённые пороки в большинстве случаев связаны с генными мутациями. На долю хромосомных мутаций приходится всего 7–8%.

Данные эмбрионального развития челюстно-лицевой области у плода свидетельствуют о тесных взаимоотношениях ротовой полости, языка, желудочно-кишечного тракта, бронхолёгочной системы, иммунной и эндокринной систем. Дело в том, что в конце 1-го месяца гестационного периода формируется ротовая впадина, из которой впоследствии образуются передняя доля гипофиза, часть ротовой полости, нёбная и глоточная миндалины. На 2-м месяце формируется жаберный аппарат, производными которого являются слуховые трубы, среднее ухо, воронки миндалин, закладки паразитовидных, щитовидной и вилочковой желёз.

При врождённых расщелинах верхней губы и нёба, являющихся следствием эмбриофетопатии, имеющиеся изменения анатомо-топографических структур нёба и носоглотки сопровождаются развитием гипертрофии корня языка, нарушениями состояний евстахиевой трубы и среднего уха, расстройствами функций сосания, глотания, дыхания, слуха и речи. У многих детей при этом определяется патология иммунной, бронхо-лёгочной и нервной систем, а также желудочно-кишечного тракта.

По данным О.Е. Талицкой [6], имеется определённая возрастная последовательность развития патологических изменений в висцеральных системах человека, отражающая онтогенетические закономерности. Чем меньше ребёнок, тем чаще и заметнее у него проявляются дефекты пищеварительной системы (наиболее древней в филогенетическом плане). По мере взросления ребёнка и созревания его висцеральных систем «созревает» и чувствительность к повреждающим воздействиям в филогенетически более молодых системах, что выражается в изменении характера доминирующих симптомов. Причём клинические проявления, связанные с иерархически более молодыми системами, становятся наиболее демонстративными.

По данным литературы и нашим данным [1, 7], у 70–85% детей с врождёнными расщелинами губы и нёба отмечаются признаки перинатальной энцефалопатии, протекающей в большинстве случаев с синдромами внутричерепной гипертензии и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. При

исследовании цитоархитектоники коры головного мозга у детей с перинатальной энцефалопатией обнаружены значительные изменения пространственной организации прецентральной области коры головного мозга, признаки интенсивного развития ассоциативных областей и полей неокортекса [8]. Можно предположить, что зоны мозга, ответственные за двигательные функции, отстают в своём развитии (неврологический дефицит по А.Г. Притыко) за счёт нарушения процесса эмбриогенеза. Корреляционная взаимосвязь анатомических структур мозга с лицевыми структурами часто является причиной нервно-психических расстройств у детей с врождёнными расщелинами губы и нёба. По данной И.А. Чистоградовой [9], у таких детей отмечается снижение уровня социальной адаптации, нарушение эмоционального развития, формирование негативной самооценки, трудностей коммуникации. В связи с этим для улучшения качества жизни детей необходимо создание специальной образовательной программы, направленной на своевременную коррекцию нервно-психических расстройств.

В результате исследования вегетативного гомеостаза (с помощью кардиоинтервалографии) у 90% детей с врождёнными расщелинами губы и нёба, по нашим данным [7], определяется синдром вегетативной дистонии: по симпатикотоническому типу – в 15% случаев, по ваготоническому – в 65%, по смешанному – в 20%. Ваготонический и смешанный типы наблюдались в основном у детей с проявлениями внутричерепной гипертензии.

Литературные данные и наши наблюдения [7] свидетельствуют о том, что у детей с пороками развития челюстно-лицевой области, по сравнению с детьми общей популяции, в 3–4 раза чаще встречается гиперплазия вилочковой железы, в 2 раза чаще отмечаются заболевания ОРВИ, которые в 2,5–3 раза чаще осложняются синуситами, лимфаденитами, бронхитами (в основном обструктивными), пневмониями. Часто ОРВИ и отмеченные осложнения, по нашим данным, обусловлены нарушением микробиологического статуса носоглотки в результате дезэмбриогенетически обусловленной иммунологической недостаточности. Указанные заболевания отягощают функциональные изменения дыхания, речи, слуха и приёма пищи, связанные с наличием у детей врождённых анатомических дефектов.

По нашему мнению, гиперплазия вилочковой железы у детей с врождёнными расщелинами верхней губы и нёба является проявлением эмбриофетопатии. При эмбриофетопатии нарушается генетически запрограммированный процесс формирования органов и систем организма, что является причиной развития хронического стресса [10]. Доказано, что для хронического стресса характерны эрготропная и трофотропная стадии [11]. Тимомегалия – проявление трофотропной стадии хронического стресса, при которой имеет место преобладание активности анаболических процессов. Высокая активность анаболических реакций в данной ситуации безусловно имеет определённое адаптационно-компенсаторное значение. Возможно, таким способом организм пытается ограничить увеличение дефекта, препятствует развитию гипотрофии. Однако при этом на фоне усиленного образования анаболических гормонов (инсулина и минералокортикоидов) резко повышается образование лимфоцитов, отличающихся своей незрелостью и пониженной функциональной (иммунологической) активностью. Из-за повышенного синтеза минералокортикоидов у этих детей ослаблена продукция глюкокортикоидов, что обуславливает высокий риск развития у них надпочечниковой недостаточности. В связи с вышеизложенным мы назначаем детям с выраженной гиперплазией вилочковой железы глюкокортикоидные препараты в поддерживающих дозах за 1–2 дня до операции и в течение 1–2 дней после операции, в терапевтических дозах – в день операции.

При гиперплазии лимфоидной ткани (явление лимфатизма) отмечается лимфоцитоз в основном за счёт накопления незрелых (T₀) лимфоцитов. Из-за нарушения функции иммунокомпетентных клеток возникают аллергические проявления клеточного типа, нарушения биоценоза оронозофарингиальной области и кишечника, частые респираторные заболевания верхних и нижних дыхательных путей.

Дети с частыми респираторными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей постоянно находятся в центре внимания участковых врачей-педиатров. Если у детей раннего возраста инфекционный индекс (сумма случаев ОРВИ в течение года, делённая на возраст ребёнка в годах) колеблется от 1,1 до 3,5, то их относят к группе часто болеющих детей (ЧБД). Высокая частота респираторных заболеваний у таких детей связана с

многочисленными факторами эндогенного и экзогенного происхождения, которые способны привести к нарушению иммунологической защиты. По нашим наблюдениям, наиболее часто это встречается у детей с органической патологией головного мозга, лимфатическим диатезом, персистирующей вирусной и/или атипичной инфекцией, синдромом дисплазии соединительной ткани, а также с пороками развития черепно-лицевой области.

У ЧБД, по данным С.О. Ключникова и соавт. [12], определяется снижение активности сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, что свидетельствует о наличии энергетической недостаточности, дестабилизации клеточных мембран. Изменения цитохимических показателей коррелируют с показателями, характеризующими иммунологическую реактивность. У этих детей установлено уменьшение продукции СДЗ+, СД4+, СД16+ клеток, секреторного иммуноглобулина А, лизоцима, снижение активности фагоцитоза, интерферонообразования. По данным Т.В. Виноградовой и соавт. [13], у ЧБД выраженное нарушение процессов анаэробного гликолиза отражается на функциональном состоянии рецепторного аппарата В-лимфоцитов. Описанный характер метаболических и иммунологических изменений у ЧБД свидетельствует о патогенетической целесообразности использования для реабилитации этих детей энерготропных препаратов [12].

В результате многолетней работы в центре черепно-лицевой патологии мы установили, что у детей с высоким узким («готическим») нёбом имеется высокий риск развития аденоидов. У этих детей, как правило, возникают аденоидиты, частые ОРВИ, отмечается длительное течение насморка после перенесённого ОРВИ. У этих же детей в большинстве случаев имеются признаки дисплазии соединительной ткани, гиперплазии вилочковой железы, гипертензии в малом круге кровообращения. Отмеченные данные сопоставимы с данными, полученными при наблюдении за детьми с врождёнными расщелинами верхней губы и нёба. По нашим наблюдениям [7,11], у детей с врождёнными расщелинами верхней губы и нёба гиперплазия вилочковой железы встречается в 40–60% случаев, в то время как у детей общей популяции – в 3–7%. Тимомегалию мы рассматриваем как проявление трофотропной стадии хронического стресса.

Результаты исследования процессов развития челюстно-лицевой области у плода свидетельствуют о тесной взаимосвязи ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания с эндокринной и иммунной системами. В связи с этим у детей с челюстно-лицевыми отклонениями отмечается нарушение функции иммунокомпетентных клеток, изменение биоциноза ороназофарингиальной области, кишечника, увеличение инфекционного индекса.

При исследовании микрофлоры ороназофарингеальной области примерно у 500 детей с врождёнными расщелинами верхней губы и нёба наиболее часто определялось повышенное содержание золотистого стафилококка, энтеробактерий, грибов рода *Candida* на фоне практического отсутствия лактобацилл и значительного снижения бифидофлоры. Аналогичные результаты были получены и при исследовании микрофлоры кишечника (патогенный стафилококк, энтеробактерии, протей, грибковая флора на фоне дефицита лакто- и бифидофлоры).

Врождённые расщелины верхней губы и нёба сопровождаются не только выраженным эстетическим недостатком, но и целым рядом функциональных и морфологических изменений [1, 2, 7]. Вследствие отсутствия естественного барьера между полостью рта и носом, отсутствия отрицательного внутриротового давления пища во время кормления постоянно попадает из полости рта в носовую полость. Это вызывает раздражение слизистой оболочки носа и носоглотки, развитие очагов хронической инфекции в виде фарингита, хронического тонзиллита, евстахиита, отита, синуситов с формированием гипертрофии носовых раковин и аденоидов. При евстахиите и отите появляется риск нарушения слуха. Из-за сообщения полостей носа и рта у этих детей дыхание частое и поверхностное. Такое дыхание приводит к ослаблению дыхательной мускулатуры и уменьшению жизненной ёмкости лёгких. Отмеченные изменения, связанные с врождённой расщелиной губы и нёба, предрасполагают к развитию воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и лёгких. У таких детей в 2,5–3 раза чаще отмечается осложнённое течение ОРВИ (ларингиты, бронхиты часто с обструктивным синдромом, пневмонией).

Наличие у детей с врождённой расщелиной верхней губы и нёба, аденоидов, хронического ринита, аденоидита, тонзиллита, синуситов, в значи-

тельной степени ассоциированных с гиперплазией вилочковой железы и нарушением лимфотока, очень часто приводит к развитию постназального затёка. Последний является одним из факторов риска развития бронхопневмонии. Бронхопневмония, в свою очередь, предрасполагает к формированию хронических бронхолёгочных заболеваний, таких как бронхиальная астма, а в более старшем возрасте – хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ).

К предрасполагающим факторам у этих детей, кроме отмеченных выше, следует отметить недостаточность мукоцилиарного клиренса, низкий уровень противоинфекционной защиты, изменение иммунологической реактивности. Комплекс указанных факторов обуславливает развитие оксидантного стресса, характеризующегося признаками энергетической недостаточности, накоплением продуктов перекисного окисления липидов, накоплением недоокисленных продуктов обмена веществ.

При определении типов неспецифической адаптационной реакции (по Д.Х. Гаркави и соавт., 1977) нами [11] установлено, что у детей с челюстно-лицевой патологией в большинстве случаев встречаются реакции повышенной активации и переактивации (увеличение количества лимфоцитов до 50% и больше 50%, по сравнению с нормальными возрастными значениями). Реакцию переактивации мы рассматриваем в качестве маркера трофотропной стадии хронического стресса. На фоне присоединившегося ОРВИ количество лимфоцитов становится меньше возрастной нормы (адаптационная реакция стресса по Д.Х. Гаркави). Безусловно, здесь речь идёт об остром стрессе.

При хронических заболеваниях бронхолёгочной системы практически всегда возникают нарушения гемодинамики малого круга кровообращения с развитием лёгочной гипертензии. В основе патогенеза последней, по мнению многих авторов, лежит нарушение функции эндотелия. По современным представлениям, эндотелий играет самостоятельную роль в регуляции сосудистого тонуса. Его можно рассматривать как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [14]. Нарушение функции эндотелия ассоциировано с оксидантным стрессом, возникающим при хронических бронхолёгочных заболеваниях на фоне хронической гипоксии.

Устранение врождённой расщелины верхней губы и нёба возможно только с помощью хирургического лечения.

Повышение эффективности хирургического лечения детей с врождёнными расщелинами верхней губы и нёба невозможно без высококачественного, продуманного, научно обоснованного педиатрического обеспечения, привлечения специалистов разного профиля.

Актуальность этой проблемы повышается в связи с доказанной необходимостью оперативного лечения детей в более раннем возрасте, начиная с периода новорожденности [2]. Проведение первичной хейлоринопластики в неонатальный период позволяет в более ранние сроки нормализовать миодинамическое равновесие мышц ротовой области и тем самым устранить действие деформирующего фактора на среднюю зону лица, что обуславливает более правильное формирование лицевого скелета. Восстановление анатомической целостности нёба предупреждает развитие кондуктивной тугоухости. Раннее оперативное вмешательство способствует становлению правильного дыхания, сосания, глотания и развитию речи, формированию нормального биоценоза носоглотки и «местного» секреторного иммунитета, предупреждению возникновения частых ОРВИ и хронических заболеваний носоглотки, улучшению физических параметров ребёнка и т. д.

В нашей клинике разработана система комплексной оценки соматического статуса детей. При этом учитываются результаты обследования ребёнка различными специалистами центра (хирургом, педиатром, невропатологом, ортодонтом, оториноларингологом, логопедом, генетиком, эндокринологом и т. д.). На основании оценки состояния здоровья детей и анализа показателей их клинико-лабораторного обследования разрабатывается тактика ведения каждого ребёнка.

Предложенная система наблюдения за детьми позволила обосновать показания и противопоказания к проведению оперативного лечения с учётом степени дефекта и этапа хирургической помощи.

По нашему мнению, абсолютными противопоказаниями для планового оперативного лечения врождённых челюстно-лицевых аномалий являются:

- глубокая степень недоношенности и незрелости детей;
- гемолитическая болезнь новорожденных и родовая травма;

- септические состояния и бактериемия;
- тяжёлые врождённые пороки сердца с нарушением гемодинамики;
- гипоплазия и агенезия бронхолёгочной системы;
- аномалия развития и наследственная патология желудочно-кишечного тракта (атрезия и свищи пищеварительного тракта, целиакия, дисахаридозная недостаточность и т. д.).
- опухоли ЦНС.

Показаниями для планового оперативного лечения врождённых расщелин верхней губы и нёба у новорожденных и детей 1-х месяцев жизни являются:

- отсутствие вышеперечисленных абсолютных противопоказаний;
- наличие адаптации к приёму пищи с помощью ложки.

В результате наблюдения за детьми и проведённых исследований выделены патологические состояния, нуждающиеся в коррекции до осуществления оперативного лечения (относительные, временные противопоказания для хирургического лечения):

- перинатальная энцефалопатия;
- гипотрофия 2-й и 3-й степеней;
- железодефицитная анемия 2-й и 3-й степеней;
- функциональные и органические изменения сердечно-сосудистой системы с транзиторными гемодинамическими изменениями;
- тимико-лимфатический статус с подтверждёнными иммунобиологическими изменениями и признаками снижения функции коры надпочечников;
- нарушения микрофлоры носоглотки и кишечника, сопровождающиеся выраженными клиническими проявлениями;
- выраженные проявления атопического дерматита;
- наличие герпетических высыпаний;

- острые инфекционные заболевания.

Педиатрическое наблюдение за детьми с челюстно-лицевой патологией в процессе их подготовки к операции и в послеоперационном периоде целесообразно разделить на 3 этапа.

Первый этап – амбулаторный. В условиях поликлиники проводится клинико-лабораторное обследование детей, в котором принимают участие все необходимые специалисты. При этом выявляются сопутствующие патологические состояния, и осуществляется их лечение.

Второй этап – стационарный, предоперационный. Ребёнок находится под наблюдением хирургов, педиатров, невропатологов, анестезиологов. По показаниям проводится антибактериальная терапия, деконтаминация кишечника при наличии дисбиотических изменений, общеукрепляющее лечение. Все мероприятия направлены на предупреждение возможных послеоперационных осложнений.

Третий этап – этап послеоперационной реабилитации, который сначала проводится в стационаре, а затем – в амбулаторных условиях. Основной задачей этого этапа является проведение восстановительных мероприятий, направленных на нормализацию жизненноважных функций.

Диспансерное наблюдение после оперативного вмешательства осуществляется постоянно между хирургическими этапами и в течение 3–6 месяцев после последнего, завершающего этапа. При этом основное внимание уделяется общеукрепляющей терапии.

Разработанная нами схема педиатрического обеспечения хирургической коррекции челюстно-лицевой патологии позволила проводить оперативное лечение в более ранние возрастные периоды, значительно уменьшить сроки пребывания детей в стационаре (в 2–3 раза), улучшить их соматический статус и дальнейшее физическое развитие.

Литература

1. *Притыко А.Г.* Комплексное лечение и реабилитация детей с врождённой краниофациальной патологией. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1996. 40 с.
2. *Гончаров Г.В.* Хирургическое лечение детей с врождёнными расщелинами верхней губы и нёба. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2004. 40 с.
3. *Марков А.В.* Профиль метилирования ДНК при атеросклерозе. Автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2015. 24 с.
4. *Каюмова Л.Н.* Характер метилирования ДНК при атопическом дерматите. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2017. 24 с.
5. *Антонова Н.С.* Диагностика и лечение детей с аномалиями развития и приобретёнными деформациями челюстно-лицевой области и сопутствующей дисплазией соединительной ткани. Дис. канд. мед. наук. СПб, 2013. 19 с.

6. *Талицкая О.Е.* Цефалгический синдром при вегетативной дисфункции у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 200. 27 с.
7. *Неудахин Е.В., Притыко А.Г., Балакирева Г.М., Гончаков Г.В.* Педиатрические аспекты ведения детей с челюстно-лицевой патологией в предоперационном и послеоперационном периодах. Передовые технологии медицины на стыке веков. Материалы 3-го Международного симпозиума. М., 2000. С. 123–127.
8. *Герасименко М.Ю., Филатова Е.В., Стучилов В.А., Борисенко О.В.* Способ лечения больных с дефектами и деформациями челюстно-лицевой области. Бюлл. РАПЗ. 2000. 26 с.
9. *Чистоградова И.А.* Особенности формирования эмоциональной и мнестических сфер у детей с врождённой расщелиной губы и нёба. Дефектология. 2008. № 1. С. 7–13.
10. *Неудахин Е.В.* Клинико-метаболические аспекты гипотрофии у детей раннего возраста. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1992. 40 с.
11. *Неудахин Е.В.* Новые теоретические аспекты хронической стрессовой реакции у детей. Педиатрия: проблемы и перспективы (К 70-летию кафедры детских болезней № 2 РГМУ). Сб. научн. трудов. Под ред. В.А. Таболина. М., 2001. С. 77–83.
12. *Ключников С.О., Кантемирова Е.А., Накостенко Т.Н.* Пантогам, Элькар как средства «метаболической» коррекции у часто болеющих детей. Практика педиатра. 2006. Март. С. 13–16.
13. *Виноградова Т.В., Сухоруков В.С., Клейменова Н.В., Пампура А.Н., Белов В.А., Дорофеева М.Ю.* Влияние биоэнергетических нарушений на функцию иммунокомпетентных клеток при различных заболеваниях в детском возрасте. Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2012. Том 57, № 4. С. 119–123.
14. *Furchgott R.F., Zawadzki J.V.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288:373–376.
15. *Smith T.L., Di Ruggiero D.C., Yonck K.R.* Otolangiol Head Neck Surg. 1994;111(4):423–429.

Авторы

<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», e-mail:pediatr_ev@mail.ru. Тел. +7 (916) 375-62-63
<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»
<i>БАЛАКИРЕВА Галина Михайловна</i>	Заведующая педиатрическим отделением ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»
<i>ЗАРИЧАНСКИЙ Владимир Адамович</i>	Д.м.н., профессор, челюстно-лицевой хирург, главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Тел. +7 (910) 429-42-08
<i>СУЛЕЙМАНОВ Александр Бекирович</i>	К.м.н., челюстно-лицевой хирург, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Тел. +7 (905) 600-38-27

Нечушкина И.В.^{1,2}, Нечушкина В.М.^{1,3}, Рябов А.Б.⁴, Нечушкин М.И.¹

ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ БОЛЬШОГО САЛЬНИКА У БОЛЬНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация.

² Российская медицинская академия постдипломного образования, Москва, Российская Федерация.

³ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России.

I.V. Nechushkina^{1,2}, V.M. Nechushkina^{1,3}, A.B. Ryabov⁴, M.I. Nechushkin¹

INCIDENCE OF OMENTAL INVOLVEMENT IN GERM CELL OVARIAN TUMORS

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

⁴ P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology affiliated to National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Резюме

Хирургическое стадирование злокачественных опухолей яичников включает обязательное удаление большого сальника. Детские онкологи считают, что удаление большого сальника у больных герминогенными опухолями яичника ранних стадий не показано. Приведены данные исследований, которые это подтверждают.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, опухоли яичников, органосохраняющее лечение, детская онкология.

Abstract

Surgical staging of ovarian malignancies requires omentectomy. Pediatric oncologists consider that omentectomy in pediatric germ cell ovarian tumors is not indicated. Published data confirming that are presented.

Key words: germ cell tumors, ovarian tumors, conservative surgery, pediatric oncology

Во время проведения операции в первую очередь выясняется вопрос целесообразности удаления большого сальника. По данным Veelen R.H., сальник может играть роль в защите брюшной полости и борьбе с инфекцией [1]. Исследования показали, что большой сальник помогает вылечивать поврежденные или измененные воспалением ткани и органы

и предупреждать развитие спаечного процесса. В случае рака, исходящего из органов брюшной полости, в том числе и рака яичников, большой сальник может собирать циркулирующие раковые клетки и предупреждать обсеменение на большем протяжении по брюшной полости [2]. Такую возможность подтверждает экспериментальное исследование

Yokeyama Y. с соавторами на мышах, которое показали, что большой сальник играет роль в сборе опухолевых клеток и предотвращает дальнейшую диссеминацию по брюшине [3]. Вследствие этого, хотя удаление сальника полезно, если имеются фокусы его поражения, то в случае отсутствия метастазов в сальнике его следует оставлять. Многочисленные исследования патологоанатомов показывают обширные поражения брюшины и органов малого таза и значительно меньшее число поражений большого сальника [4], поэтому исследователи делают заключение, что точная роль большого сальника в иммунологии и раке остается не полностью понятной [2].

При раке яичников удаление большого сальника традиционно рекомендуется и включено в хирургию по стадированию как часть опухолевой циторедукции на ранних или распространенных стадиях рака без указания на наличие макроскопических поражений. Это основывается на положении, что рак яичников легко распространяется по брюшной полости, и большой сальник – важная локализация метастатической опухолевой диссеминации [5].

В ряде исследований обсуждается вопрос о целесообразности удаления неизмененного большого сальника больным ранними стадиями рака яичников [2, 3, 6]. Исследования показали, что частота изолированного поражения сальника у больных с I и II стадиями процесса низкая и составляет от 2 до 7% случаев. Исследования Lee J.Y. с соавторами показали еще меньшую частоту поражения большого сальника на ранних стадиях. Микрометастазы в сальник выявлены только у 2,7% больных с IIIA стадией рака яичников [7]. Произвольная биопсия, наугад выполненная, вместо удаления большого сальника может быть достаточной для ранних стадий рака яичников [2]. McNally L. с соавторами в исследовании 20 975 больных раком яичников показал, что удаление большого сальника не улучшает выживаемость у пациентов с I–IIIA стадиями процесса. Необходимы рандомизированные исследования для определения дальнейшей тактики [6]. В случаях злокачественных герминогенных опухолей яичников у взрослых традиционно хирургическое стадирование включает удаление большого сальника и при ранних стадиях процесса [5].

Терапевтическое значение удаления большого сальника при герминогенных опухолях яичников не доказано. Самое большое ретроспективное иссле-

дование о роли удаления большого сальника у 223 взрослых больных с I–II стадиями герминогенных опухолей яичников проведено в 2017 году в Китае. Удаление большого сальника проведено у 74% больных, и у 26% больных сальник не удалялся. Общая 10-летняя выживаемость при удалении большого сальника равна 90,5% и без удаления сальника – 98,1%. Авторы делают вывод, что удаление большого сальника не улучшает результаты лечения и может не выполняться. Изучалась роль удаления сальника у больных в зависимости от стадии процесса и морфологического строения опухоли. При всех стадиях и различных морфологических вариантах опухоли 10-летняя выживаемость была лучше у тех больных, которым большой сальник не удалялся [8]. Авторы указывают на результаты исследований, показывающие низкий уровень поражения большого сальника на ранних стадиях процесса – 2,7% [9] или полное его отсутствие [10]. Во-вторых, они отмечают роль химиотерапии в послеоперационном периоде, которая способна контролировать возможные микроскопические метастазы. Исследование Wang X. с соавторами включало и детей [9]. В этом исследовании 5-летняя выживаемость при удалении большого сальника составила 88,9%, а без удаления – 100%. Авторы делают вывод, что удаление большого сальника не является обязательным для больных с I–II стадиями процесса.

Таким образом, одна часть онкологов настаивает на полном хирургическом стадировании с удалением большого сальника [11, 12, 13], другая часть сомневается в целесообразности этого [14, 15]. Изучение целесообразности полного хирургического стадирования у больных герминогенными опухолями яичников проведено Liu Q. с соавторами в 2013 году [16]. Анализировались длительность оперативных вмешательств, частота осложнений, число рецидивов и т. д. Длительность оперативного вмешательства, кровопотеря были статистически достоверно выше у больных при проведении полного хирургического стадирования. Другие осложнения были также значительно чаще у больных, которым проведено полное хирургическое стадирование. Послеоперационные осложнения отмечены в 17,4% случаев по сравнению с 0%, рецидивы – 10,9% по сравнению с 2,2%, летальность – 4,3% по сравнению с 2,2%. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость были хуже в группе больных, которым про-

ведено полное хирургическое стадирование: общая 5-летняя выживаемость – 92% и 97% соответственно и безрецидивная выживаемость – 87% и 97%.

Хирургическое стадирование в полном объеме не является прогностическим фактором для безрецидивной выживаемости [17, 18, 19]. По мнению Yoon N.R. с соавторами, радикальное удаление опухоли, включая удаление большого сальника, не предотвращает рецидив, так как большинство рецидивов найдены на поверхности печени и диафрагме [20].

Следовательно, данные, представленные в литературе, подвергают сомнению рациональность уда-

ления большого сальника на ранних стадиях злокачественных герминогенных опухолей, так как его удаление не улучшает выживаемость больных.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов:

И.В. Нечушкина, В.М. Нечушкина – сбор данных.
М.И. Нечушкин, А.Б. Рябов – замечания, редактирование.

Литература

1. Beelen R.H. Role of omental milky spots in the local immune response // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 689.
2. Arie A.B., McNally L., Kapp D.S., Teng N.N. The omentum and omentectomy in epithelial ovarian cancer: a reappraisal. Part I – omental function and history of omentectomy // *Gynecol Oncol*. – 2013. – Vol. 131, No. 3 – P. 780–783.
3. Yokoyama Y., Hirakawa H., Wang H. et al. Is omentectomy mandatory in the operation for ovarian cancer? Preliminary results in a rat study // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2012. – Vol. 164. – P. 89–92.
4. Kurman R.J., Norris H.J. Endodermal sinus tumor of ovary. A clinical and pathologic analysis of 71 cases // *Cancer*. – 1976. – Vol. 38, No. 6. – P. 2404–2419.
5. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer, version 1. 2016. June 30, 2016.
6. McNally L., Teng N.N., Kapp D.S. et al. Dose omentectomy in epithelial ovarian cancer affect survival? An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database // *Int J Gynecol Cancer*. – 2015. – Vol. 25. – P. 607–615.
7. Lee J.Y., Kim H.S., Chung H.H. et al. The role of omentectomy and random peritoneal biopsies as part of comprehensive surgical staging in apparent early-stage epithelial ovarian cancer // *Ann Surg Oncol*. – 2014. – Vol. 21, No. 8. – P. 2762–2766.
8. Xu W., Li Y. Is omentectomy mandatory among early stage (I, II) malignant ovarian germ cell tumor patients? A retrospective study of 223 cases // *Int J Gynecol Cancer*. – 2017. – Vol. 27, No. 7. – P. 1373–1378.
9. Wang X., Ma Z., Li Y. Ovarian yolk sac tumor: the experience of a regional cancer center // *Int J Gynecol Cancer*. – 2016. – Vol. 26, No. 5. – P. 884–891.
10. Zhao T., Zhang H., Liu Y. et al. The role of staging surgery in the treatment of apparent early-stage malignant ovarian germ cell tumors // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. – 2016. – Vol. 56. – P. 398–402.
11. Cicin I., Saip P., Guney N. et al. Yolk sac tumours of the ovary: evaluation of clinicopathological features and prognostic factors // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2009. – Vol. 146. – P. 210–214.
12. Dallenbach P., Bonnefoi H., Pelte M.F. et al. Yolk sac tumours of the ovary: an update // *Eur J Surg Oncol*. – 2006. – Vol. 32. – P. 1063–1075.
13. De la Motte R.T., Pautier P., Rey A. et al. Prognostic factors in women treated for ovarian yolk sac tumors: a retrospective analysis of 84 cases // *Eur J Cancer*. – 2011. – Vol. 47. – P. 175–182.
14. Arie A.B., McNally L., Kapp D.S., Teng N.N. The omentum and omentectomy in epithelial ovarian cancer: a reappraisal: part II – The role of omentectomy in the staging and treatment of apparent early stage epithelial ovarian cancer // *Gynecol Oncol*. – 2013. – Vol. 131, No. 3. – P. 784–790.
15. Powless C.A., Bakkum-Gamez J.N., Aletti G.D. et al. Random peritoneal biopsies have limited value in staging of apparent early stage epithelial ovarian cancer after thorough exploration // *Gynecol Oncol*. – 2009. – Vol. 115, No. 1. – P. 86–89.
16. Liu Q., Ding X., Yang J. et al. The signification of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors // *Gynecol Oncol*. – 2013. – Vol. 131, No. 3. – P. 551–554.
17. Mahdi H., Swensen R.E., Hanna R. et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumor of the ovary // *Br J Cancer*. – 2011. – Vol. 105. – P. 493–497.

18. *Xu W., Li Y.* Is omentectomy mandatory among early stage (I, II) malignant ovarian germ cell tumor patients? A retrospective study of 223 cases // *Int J Gynecol Cancer.* – 2017. – Vol. 27, No. 7. – P. 1373–1378.
19. *Zhao T., Zhang H., Liu Y. et al.* The role of staging surgery in the treatment of apparent early-stage malignant ovarian germ cell tumors // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2016. – Vol. 56. – P. 398–402.
20. *Yoon N.R., Lee J.W., Kim B.G. et al.* Gliomatosis peritonei is associated with frequent recurrence, but does not affect overall survival in patients with ovarian immature teratoma // *Virchows Arch.* – 2012. – Vol. 461, No. 3. – P. 299–304.

Авторы

<i>НЕЧУШКИНА Иннеса Викторовна</i>	Доктор медицинских наук, профессор, врач детский онколог, акушер-гинеколог хирургического отделения № 2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе 23. Тел.: +7 (499) 324-46-03, e-mail: ivnechushkina@mail.ru
<i>НЕЧУШКИНА Валентина Михайловна</i>	Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23. Тел.: +7 (499) 324-94-34, e-mail: drnechushkina@mail.ru
<i>РЯБОВ Андрей Борисович</i>	Доктор медицинских наук, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России. Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. Тел.: +7 (495) 945-41-20, доб. 385, e-mail: Ryabovdoc@mail.ru
<i>НЕЧУШКИН Михаил Иванович</i>	Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Сарафанова М.Е., Притыко А.Г.

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТОНЗИЛЛОТОМИЮ ДИОДНЫМ ЛАЗЕРОМ CERALAS E15 ELVES

ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

Sarafanova M.E., Prityko A.G.

POSTOPERATIVE COURSE ANALYSIS IN CHILDREN WHO UNDERWENT TONSILLECTOMY WITH CERALASE 15 ELVES DIODE LASER

State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619

Резюме

В статье изложен опыт применения диодного лазера Ceralas E15 Elves при проведении тонзиллотомии и наличие ранних послеоперационных осложнений в сравнении с выполнением данной операции петлевым тонзиллотомом. В исследовании участвовали 24 ребенка, которым выполнялась тонзиллотомия диодным лазером Ceralas E15 Elves и 22 ребенка с гипертрофией небных миндалин, оперированных петлевым тонзиллотомом. При применении диодного лазера Ceralas E15 Elves во время проведения тонзиллотомии не отмечается ранних послеоперационных осложнений, таких как кровотечение и усиление болевого синдрома. Полное выздоровление наступает на 3 сутки послеоперационного периода.

Ключевые слова: тонзиллотомия, лазер, послеоперационные осложнения, кровотечение, болевой синдром.

Abstract

The article describes the experience of using Ceralas E15 Elves diode laser during tonsillotomy and the presence of early postoperative complications in comparison with the implementation of this operation by loop tonsillotomy. The study involved 24 children who underwent diode laser tonsillotomy CeralasE 15 Elves and 22 children with hypertrophy of Palatine tonsils, operated loop tonsillotome. When using Ceralas E15 Elves diode laser during tonsillotomy, there are no early postoperative complications, such as bleeding and increased pain syndrome. Full recovery occurs on the 3rd day of the postoperative period.

Key words: tonsillotomy, laser, postoperative complications, bleeding, pain syndrome.

Гипертрофия лимфоидной ткани носоротоглотки является наиболее частым патологическим процессом в детской оториноларингологии, в связи с этим аденотомии и тонзиллотомии – наиболее распространенные хирургические вмешательства в детской ЛОР-практике [1–3]. Хирургические вмешательства при данной патологии

имеют разнообразные способы выполнения операций – при помощи тонзиллотомов различных модификаций, коблатором (метод холодной плазмы), моно- и биполярными коагуляционными щипцами, радиоволновая лакунотомия, лазерная деструкция небных миндалин [4]. Лазерные технологии широко используются в хирургии для

удаления, разрушения или термического некроза клеток, тканей или иных структур [5, 6]. В нашей клинике выполняются около 2000 данных операций в год, из которых 30% – это частичное удаление лимфоидной ткани нёбных миндалин (тонзиллотомии).

В нашем обзоре мы будем исследовать ранний послеоперационный период после воздействия лазера на нёбные миндалины, учитывая наличие осложнений, таких как кровотечение и выраженность болевого синдрома.

С сентября 2018 года в отделении оториноларингологии активно выполняются тонзиллотомии при помощи диодного лазера Ceralas E15 Elves длиной волны 980 нм, мощностью 30 Вт, в непрерывном режиме, красным прицельным лучом 4 мВт.

Цель нашего исследования: уменьшение болевого синдрома и кровотечений в раннем послеоперационном периоде.

В данном исследовании участвовали 46 детей от 5 до 7 лет с изолированной гипертрофией нёбных миндалин, которым в анамнезе выполнялась аденотомия. У всех пациентов отмечались жалобы на храп, «гнусавый» голос, затруднение дыхания. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 22 пациента, которым выполнялась тонзиллотомия петлевым тонзиллотомом с дальнейшим тщательным гемостазом при помощи биполярного коагулятора 15 Вт. Во вторую группу вошло 24 ребенка, у которых тонзиллотомия проводилась при помощи диодного лазера Ceralas E15 Elves длиной волны 980 нм, мощностью 30 Вт, в непрерывном режиме, красным прицельным лучом 4 мВт.

При выполнении тонзиллотомии петлевым тонзиллотомом интраоперационная кровопотеря у всех исследуемых детей первой группы (n=22) составляла 15–20 мл. Во время проведения тонзиллотомии при помощи диодного лазера Ceralas E15 Elves интраоперационная кровопотеря составила 0 мл у всех пациентов (n=24), вошедших во вторую группу исследования. Все операции выполнялись под интубационным наркозом при помощи ингаляционного анестетика севофлуран. Время выполнения операции как у первой группы пациентов, так и у второй группы составило 10 минут. Все пациенты находились после выполнения хирургического вмешательства в палате интенсивной терапии в

течение 15 минут, после чего были переведены в палаты отделения.

При осмотре через 2 часа после операции у 100% (n=46) детей первой и второй групп отмечались гиперемия и отек тканей нёбных миндалин, умеренно выраженный болевой синдром, в связи с чем пациенты получали обезболивающую терапию ибупрофеном перорально. Через 4 часа у 22% (n=5) пациентов первой группы зафиксированно кровотечение из послеоперационной раны, купированное введением гемостатической терапии (этамзилат натрия) в возрастной дозировке. У 100% детей (n=24) из второй группы, оперированных при помощи диодного лазера Ceralas E15 Elves, кровотечения не отмечалось. На усиление болевого синдрома через 6 часов после операции пожаловались 100% (n=22) пациентов первой группы, в то время как детям из второй группы в 100% (n=24) случаев не требовалась обезболивающая терапия. Выраженный фибринозный налет на нёбных миндалинах и болевой синдром после выполнения тонзиллотомии при помощи петлевого тонзиллотомом сохранялся в течение 5 дней у 100% (n=22) детей из первой исследуемой группы. У 100% (n=24) пациентов, которым проводилась тонзиллотомия при помощи диодного лазера Ceralas E15 Elves, фибринозный налет был слабо выраженным, восстановление тканей нёбных миндалин произошло на 3 сутки после хирургического лечения.

Таким образом:

1. Выполнение тонзиллотомии при помощи диодного лазера Ceralas E15 Elves, как и обычным способом, не увеличивает время хирургического вмешательства.
2. Отсутствие интраоперационной кровопотери при применении диодного лазера Ceralas E15 Elves.
3. Ранних послеоперационных осложнений при применении диодного лазера Ceralas E15 Elves не отмечалось в 100% (n=24) случаев, в то время как болевой синдром и кровотечение при выполнении тонзиллотомии петлевым тонзиллотомом зафиксированы у 100% (n=22) и у 22% (n=5) пациентов соответственно.
4. Полное восстановление тканей нёбных миндалин происходит в 2 раза быстрее при применении диодного лазера Ceralas E15 Elves, чем после проведения тонзиллотомии петлевым тонзиллотомом.

Литература

1. Русецкий Ю.Ю., Поляков Д.П., Латышева Е.Н., Полунина Т.А. О «вреде» аденономии. Педиатрия. 2015. Т. 94. № 6. С. 82–86.
2. Протасевич Г.С., Ковалик А.П., Глух Е.В. Осложнения во время аденономии и непосредственно после операции. Вестник оториноларингологии. 2001. № 5. С. 53–56.
3. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология: Учеб. для студ.мед.вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
4. Papaspyrou G, Linxweiler M, Knöbber D, Schick B, Al Kadah B. Laser CO₂ tonsillotomy versus argon plasma coagulation (APC) tonsillotomy: A retrospective study with 10-year follow-up. J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017 Jan;92:56–60.
5. Elbadawey M.R., Hegazy H.M., Eltahan A.E., Powell J.A. Randomised controlled trial of coblation, diode laser and cold dissection in paediatric tonsillectomy. J Laryngol Otol. 2015 Nov;129(11):1058–63.
6. Stelter K. Tonsillitis and sore throat in children. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2014 Dec 1;13:Doc07.

Авторы

<i>САРАФАНОВА Марина Евгеньевна</i>	Заведующая отделением оториноларингологии ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук. Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38. Тел. (499) 730-98-69. E-mail: marina_sara@mail.ru
<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	Директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор. Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38. Тел. (495) 435-41-07. E-mail: info@npcmed.ru

Тимохин Е.В., Неудахин Е.В., Букреева Е.А., Балакирева Г.М.

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ АППАРАТНО- ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА «АМСАТ-КОВЕРТ»

ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

Timokhin E.C., Neudakhin E.V., Bukreeva E.A., Balakireva G.M.

INTEGRAL INSTANT DIAGNOSIS OF STATE OF HEALTH IN CHILDREN WITH THE HELP OF HARDWARE-SOFTWARE SYSTEM “AMSAT-COVERT”

State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619

Резюме

В статье представлены сведения о диагностических возможностях отечественного аппарата «АМСАТ-КОВЕРТ». Подчёркивается, что аппарат предназначен в основном для оценки системных, функциональных параметров организма, адаптационных возможностей, психического статуса, энергетического состояния тканей. В условиях стационара его можно использовать для контроля эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: дети, аппарат, «АМСАТ-КОВЕРТ», функциональное состояние, адаптоспособность.

Abstract

The article informs about diagnostic features of Russian device “AMSAT-COVERT”. It is emphasized that the device is designed to estimate systemic, functional parameters of organism, adaptative capabilities, mental status, tissue energy state. In hospital settings, it can be used to control the effectiveness of the therapy conducted.

Key words: children, device, “AMSAT-COVERT”, functional state, adaptability.

В настоящее время на детей большое влияние оказывают различные факторы техногенной нагрузки: избыточный поток информации из интернета и телевидения, неблагоприятная экологическая обстановка, социальные и психологические стрессы, гиподинамия, нарушение режима дня и питания. Безусловно, эти факторы отрицательно влияют на формирующийся организм, особенно в пубертатный период, сказываются на функциональных резервах организма, успешности обучения. В соответствии со стратегией ВОЗ мониторинг функциональных резервов организма, донозологиче-

ская диагностика ранних стадий нарушения адаптационных процессов и своевременная коррекция функционального состояния рассматриваются в качестве оптимальных методов охраны здоровья. По современным представлениям, здоровье – это способность организма приспосабливаться к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды и нагрузкам.

Донозологическая диагностика – перспективное научное направление, основанное на изучении донозологических состояний с использованием специфических методов и приборов для оценки и

измерения параметров функционального состояния организма человека. Донозологическая диагностика – обследование практически здоровых лиц с целью выявления факторов риска, латентных и нераспознанных случаев заболеваний. Другими словами, под донозологической диагностикой следует понимать оценку функционального состояния организма и его адаптационных возможностей в период, когда ещё отсутствуют явные признаки заболеваний. Донозологическая диагностика занимается распознаванием состояний, пограничных между нормой и патологией. Основа донозологической диагностики у подростков заключается в измерении физических и физиологических характеристик, психофизиологического состояния, интеллектуальных и личностных особенностей ребёнка, т. е. качественных и количественных показателей здоровья, адаптационных возможностей организма, получении научно обоснованного ответа на вопрос о том, как далеко от возможной дезадаптации и развития заболевания находится подросток.

В центре внимания врачей, в том числе педиатров, постоянно находится проблема освоения современных методов исследования, позволяющих диагностировать как системные (функциональные), так и морфологические изменения в организме. Особый интерес вызывают системные методы диагностики, с помощью которых возможно оценивать компенсаторно-приспособительные механизмы, эффективность проведения профилактических и лечебных мероприятий. Для характеристики системных изменений в организме у пациентов ГБУЗ «НПЦ специализированной помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», кроме методов стационарной диагностики, используется аппаратно-программный комплекс (АПК) «АМСАТ-КОВЕРТ». Этот комплекс позволяет определять качественные и количественные показатели здоровья, функциональные параметры организма, уровень его адаптационных возможностей, проанализировать физическое состояние обследуемого, порог его психофизической устойчивости, степень выраженности стрессовых реакций и тревожности. Кроме того данную систему можно применять для оценки эффективности проводимой терапии, для динамического наблюдения за состоянием пациентов.



Рис 1. АПК «АМСАТ-КОВЕРТ» (АПК "AMCAT-COVERT")

В основе разработки представленного АПК «АМСАТ-КОВЕРТ» (рис. 1) лежат фундаментальные работы Р. Фолля.

Ведущим принципом функционирования АПК является экспресс-оценка электрических параметров в биологически активных (рефлексогенных) зонах кожи, отражающих состояние взаимосвязанных с ними внутренних органов и систем организма. Для измерения электрических параметров используются 22 отведения от трёх пар электродов на теле обследуемого пациента (в области лба, на ладонях и стопах). Полученные результаты анализируются и преобразуются в текстовую и графическую информацию. Графические изображения представлены в виде фантомов, разделённых на зоны. Последние окрашены в различные цвета в зависимости от функционального состояния (от нормы до патологии) исследуемой области. По данным анализа электрических потенциалов можно судить о типе реактивности, тоне вегетативной нервной системы, потенциальных возможностях органов-мишеней, о лимфодинамике, о физиологической активности органов и систем организма (физиологической норме, гипер- и гиподисфункциональных расстройствах). Выраженность этих нарушений отражается на шкале функционального состояния в виде соответствующих качественных и количественных характеристик. В процессе обследования производится автоматический расчёт данных от 0 до 100 у. е. Длительность обследования пациента колеблется от 5 до 15 мин. Электрические сигналы безболезненные и абсолютно безвредны для человека.

Лидером по разработке программно-аппаратных диагностических комплексов, пригодных для

экспресс-диагностики, в нашей стране стал медико-технический центр (МТЦ) «КОВЕРТ» (г. Москва), который наладил производство аппаратов, разработанных на предприятиях военно-промышленного комплекса. В 1989 году первый вариант компьютерной системы электрокожной диагностики под названием «АСЭД-14» прошёл клиническую апробацию в ЦВНИИАГ и активно использовался при обследовании лётчиков и космонавтов. В дальнейшем усовершенствованные аппараты «АМСАТ-КОВЕРТ» (рис. 2) (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02205 от 17 марта 2008 – срок действия *не ограничен*; Федеральная рецензия № 99-03-000838 от 5 сентября 2007 г.) проходили испытания в НИИ традиционных методов лечения МЗ РФ, в НИИ педиатрии РАМН.

Они неоднократно награждались медалями и дипломами, в том числе в салоне новейших технологий в Женеве. В настоящее время аппараты работают в 35 странах (в США, Англии, Германии, Швейцарии и т. д.). В нашей стране они широко применяются для донозологической диагностики при диспансеризации широких масс населения, спортсменов, пациентов физиотерапевтических кабинетов, для динамической оценки эффективности проводимой терапии у амбулаторных и стационарных больных. Вся аппаратура сертифицирована, внесена в Государственный реестр медицинских изделий, разрешена к использованию Комитетом по новой медицинской технике Минздрава России (протокол № 4 от 09.10.1998 г. № 29 (23-934-98), а также Минздравом РФ (лицензия ЦЛМД № 7278/7274).

Новые научные исследования расширяют представления о возможностях этой аппаратуры. Так, в диссертационной работе на соискание учёной степени кандидата медицинских наук [1] установлено, что у детей в возрасте от 7 до 16 лет с дисциркуляторными нарушениями в вертебробазиллярной системе АПК «АМСАТ» позволяет выявлять гипер- и гипофункциональные нарушения. Достоверность полученных результатов, по данным автора, составляет 72%. Проведенное исследование мотивирует дальнейшее углублённое изучение этого метода.

В диссертации Е.В. Мамаевой [2] на соискание учёной степени доктора мед наук, посвящённой оценке пародонтологического статуса и функционального состояния организма у подростков, ком-

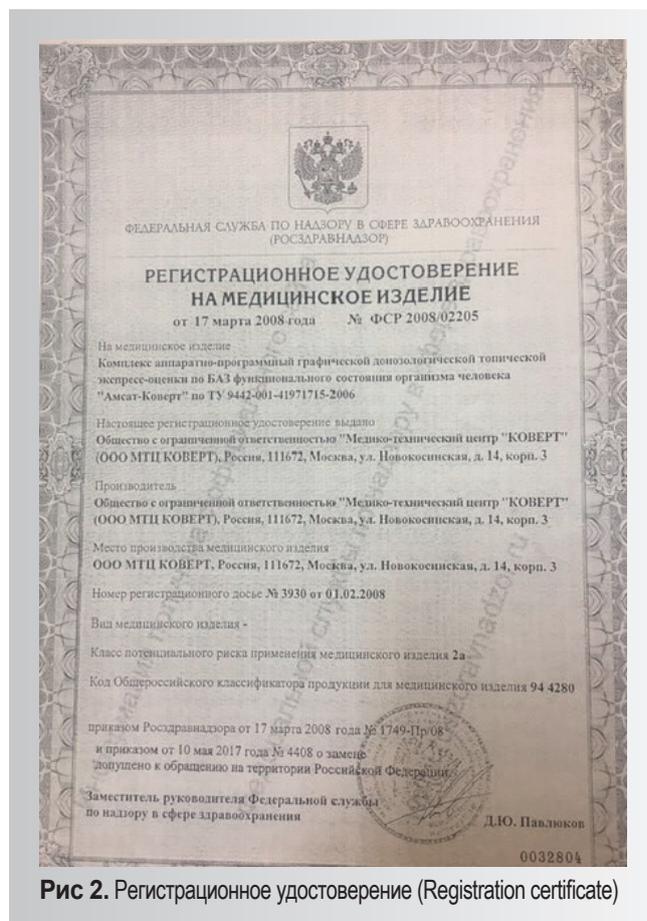


Рис 2. Регистрационное удостоверение (Registration certificate)

пьютерная система «АМСАТ» использовалась для обследования 164 школьников старших классов в возрасте от 13 до 18 лет. При сопоставлении показателей, полученных при кардиоинтервалографии, характеризующей состояние ВНС, с показателями АПК результаты совпали, что, по мнению автора, подтверждает обоснованность применения последнего. Автор рекомендует применять АПК «АМСАТ-КОВЕРТ» при планировании индивидуальных программ пародонтологического обследования, при проведении эпидемиологических исследований: для диагностики патологии тканей пародонта, для определения риска возникновения деструктивных форм. Е.В. Мамаева получила патент на изобретение (№ 207104576 от 15.03.2007): «Способ определения взаимосвязи пародонтологического статуса и функционального состояния организма у подростков».

По данным С.Н. Серебрякова и соавт. [3], экспресс-оценка органов желудочно-кишечного трак-

та (ЖКТ) с помощью АПК «АМСАТ-КОВЕРТ» позволяет определить тяжесть функциональных нарушений ЖКТ и установить локальные изменения (повышение или понижение) функциональной активности в каждом из отделов ЖКТ. Проводимая одновременно с этим оценка функциональных нарушений внутренних органов, вертебральных структур позволяет судить об адаптационных возможностях организма, об уровне функциональных резервов. Благодаря возможности ежедневного мониторинга функционального состояния организма, возникают благоприятные условия для коррекции проводимой терапии.

АПК «АМСАТ-КОВЕРТ» активно использовался в исследованиях М.М. Хакуновой с соавт. [4, 5]. Так, в работе, посвящённой оценке функционального состояния организма у 150 студентов в возрасте от 17 до 23 лет, занимающихся в группах лечебной физкультуры, отмечено, что с помощью АПК можно определять потребление кислорода тканями (ПКТ), т. е. судить об энергетическом статусе организма. Уменьшение ПКТ при физической нагрузке, стрессовых состояниях является патологическим явлением. Это должно быть поводом для коррекции энергетического обмена. В статье, посвящённой экспресс-диагностике функционального состояния систем организма у воспитанников школы-интерната, установлены гипер- и гиподисфункциональные отклонения со стороны разных органов и систем организма: органов зрения (30,3%), эндокринной системы (27,3%), ЛОР-органов (24,2%), сердечно-сосудистой системы (15,2%), ЖКТ (9,1%). Комплексные изменения различных органов определялись в 24,2% случаях. Обращает на себя внимание большая частота психоэмоционального напряжения (1–2 степени у 57,6% детей, 3 и 4 степени – у 42,4%). На этом фоне у многих детей отмечается синдром вегета-

тивной дистонии (51,5%), нарушение лимфодинамики (54,5%). У 93,9% обследованных пациентов снижен уровень ПКТ, что вынуждает исследователей разрабатывать способы коррекции энергетического статуса организма.

Особое внимание привлекла к себе диссертационная работа Т.В. Кухаровой [6] на соискание учёной степени кандидата *технических* наук, которая посвящена диагностике психических расстройств, а также выбору стратегии лечения. На основании использования АПК «АМСАТ-КОВЕРТ» автором разработана методика синтеза распределённых систем управления и (самое главное) получены математические модели, позволяющие проводить оценку психического состояния человека, ориентируясь на установленные параметры электропроводности. Кроме того, получена модель системы управления психическим состоянием человека, а также матрица передаточных функций, характеризующая реакцию психики человека на воздействие применяемых для лечения психических расстройств лекарственных препаратов. Следует отметить, что математические модели наблюдателей, базирующиеся на параметрах накожной электропроводности организма, позволяют определить наличие у человека психических расстройств. Эта новизна исследования защищена патентом на изобретение.

Таким образом, проанализированные литературные источники свидетельствуют о том, что АПК «АМСАТ-КОВЕРТ» отражает не только функциональные параметры организма, его органов и систем, активность всех регулирующих систем, но и психическое состояние и даже энергетический обмен в тканях. Анализ новых работ, особенно появившихся в последние годы, открывает новые возможности этой аппаратуры. Напрашивается вывод о необходимости более широкого её использования в научной и практической медицине.

Литература

1. Долгих Г.Б. Ранняя диагностика дисциркуляторных нарушений в вертебробазиллярной системе у детей в амбулаторно-поликлинических условиях. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – М., 2003; 24 с.
2. Мамаева Е.В. Пародентологический статус и функциональное состояние организма у подростков. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Казань, 2007. 35 с.
3. Серебряков С.Н., Курафеев В.Н., Курафеева Е.А., Толстов А.Н., Самохина Д.Г. Применение аппаратно-программного комплекса «АМСАТ-КОВЕР» для экспресс-оценки функционального состояния органов желудочно-кишеч-

- ного тракта при обследовании больных гастроэнтерологического профиля. Материалы Всероссийского научного форума «РеаСноМег». М., 2008. С. 239–240.
4. Хакунова М.М., Цеева Н.А. Оценка функционального состояния студентов, занимающихся в группах лечебной физической культуры, посредством автоматизированной диагностической системы «АМСАТ-КОВЕРТ». Вестник АГУ. 2013; 2 (117): С. 168–172.
 5. Хакунова М.М., Ахтаов Р.А., Цеева Н.А. Экспресс-диагностика функционального состояния организма воспитанников школы-интерната. Вестник АГУ. 2016. № 3 (186). С. 78–86.
 6. Кухарова Т.В. Построение наблюдателя и моделирование системы управления психическим состоянием человека. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук. СПб, 2015. 18 с.

Авторы

<i>ТИМОХИН Евгений Валерьевич</i>	Врач-физиотерапевт отделения физиотерапии и лечебной физкультуры ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Тел. +7 (985) 187-59-58
<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». Тел. +7 (916) 375-62-63
<i>БУКРЕЕВА Елена Анатольева</i>	Врач-физиотерапевт, заведующая отделением физиотерапии и лечебной физкультуры ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Тел. +7 (926) 738-52-53
<i>БАЛАКИРЕВА Галина Михайловна</i>	Заведующая педиатрическим отделением ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»

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., 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 «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

² ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ России 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

³ ООО «Геномед», 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, Ananieva T.V.¹, Luk`yanova E.G.¹, Sushko L.M.¹, Prokop`eva N.P.¹, Karpin S.L.¹, Ayvazyan S.O.¹, Bruhanova N.O.⁴, Kanivets I.V.³, Konovalov F.A.³, Tolmacheva E.R.³, Prityko A.G.^{1,2}

THE RARE MUTATIONS IN EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN: GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS

¹ State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

² FGBOU Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of Russia 1, Ostrovityanova st., Moscow, Russia, 117997.

³ Genetic Center «Genomed», Moscow, Russia.

⁴ Morozov Children's Clinical Hospital, 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 позволило диагностировать известные моногенные формы эпилепсии. В результате исследования выявлены патогенные варианты в следующих

Abstract

The patients (N=12) with epilepsy, psychomotor and speech development delay were examined together with the geneticists in the psycho-neurological department of the St.Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children. The observation included phenotypic analysis: type of seizures, cognitive and behavioral disorders, video electroencephalography (video-EEG), magnetic resonance imaging of the brain (MRI), facial dysmorphism, perinatal history, and targeted exome sequencing of genes panel associated with epileptic encephalopathy (NGS). Long-term medical support and phenotype analysis of patients with epileptic encephalopathy did not allow diagnosing the known monogenic forms of epilepsy. The pathogenic variants were detected in the following genes: PCDH19 (n = 1), ALDH7A1 (n = 1), SCN2A (n = 2), GRIN2B

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). В связи с появлением в литературе данных о новых мутациях и формах эпилептических энцефалопатий при сходной клинической картине заболевания и обуславливает необходимость в проведении NGS и анализе генотип-фенотипических корреляций в каждом отдельном случае.

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

(n = 2), *DOCK7* (n = 2), *HCN1* (n = 1), *CNTNAP2* (n = 2), *DLGAP2* (n = 1). The appearance data in the literature regarding new mutations and forms of epileptic encephalopathy shows necessary to perform targeted exome sequencing of genes panel in a similar clinical picture of the disease and analyze genotype-phenotypic correlations in each individual case.

Key words: epileptic encephalopathy, genetic heterogeneity, targeted exome sequencing, genotype-phenotype correlations.

Введение

Эпилепсия – распространенное неврологическое расстройство, поражающее около 65 миллионов человек в мире [1]. Причина судорог у более 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, гиппокампальный 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 нарушений, 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 противоэпилептической 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 З. (№ 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 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 месяца, 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 характеристик, 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. Отме-

чаются улучшения на ЭЭГ. Мальчик начал кратковременно фиксировать взгляд и следить непродолжительно 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 (ОММ: # 616139) [10].

Данные наблюдения иллюстрируют эффективность медикаментозной коррекции в первом случае и отсутствие эффекта от АЭП во втором наблюдении, что потребовало перевод 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-ом триместре, анемией. Роды срочные. В родах – обвитие пуповиной. Масса при рождении 3110, 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 сутки жизни – нарастающие 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 фенобарбиталом 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 гликопротеиновые 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 и 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.

Ребёнок от 3 беременности, протекавшей с угрозой прерывания с 14 недели гестации, 2 родов (1 здоровый ребенок 2-я беременность, замершая на 9 неделе гестации). Роды в срок с массой 3100 гр. 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 дистоничен. 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 эпилептиформная активность 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 определённую 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 (ОММ: #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 беременности, протекавшей с угрозой прерывания (кровотечение) с 7 недели и гипоксией плода. Срочные роды с массой – 3700 гр., 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 (ОММ: # 300088) [12].

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

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

Ребенок от 1 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 клиническим 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 было 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 беременности, протекавшей с угрозой прерывания (кровотечение на сроке 7 недель). Роды первые на 40–41 нед. гестации, плановое ке-

сареево 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 per os витамин B6. Через 1,5 месяца приступы возобновились, ребенок вновь в состоянии эпилептического статуса поступает в отделение реанимации. Приступы купированы внутривенным введением витамина B6. 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 года 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 осложнений. 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 «свои-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 проходящего регионального замедления; в левой теменно-задневисочной области, с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации и диффузному распространению, в левой полусно-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 недели 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 госпитализи-

рован, 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 «свои-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 (2014) описал 3 девочек (возраст 5–10 лет) с ранней ЭЭ, рожденных от 2 не-

родственных 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 следующие: низкая линия роста волос, телекант и широкая переносица носа, утолщенные брови, синофриз, длинные ресницы, энофтальмия, короткий фильтр, полные губы и измененная форма ушей. МРТ головного мозга показала аномально выраженную понтобульбарную борозду с мягкой гипоплазией моста, истончение мозолистого тела и атрофию белого и серого вещества в затылочной области. Perrault et al. (2014) идентифицировали 4 различные гетерозиготные нонсенс-мутации (приводящие к потере функции белка) в гене *DOCK7* [8]. Поскольку ген *DOCK7* играет важную роль в нейрогенезе, регуляции поляриности 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 данным тип ЭЭ следует аутосомно-рецессивно и в наших случаях были обнаружены только по 1 мутации в гетерозиготном состоянии в гене у каждого пациента, то 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 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 топирамата – 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.Ile1331X).

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 эпилептиформная активность 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 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. Общеизвестно, 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 варьирующей 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, варьирующую пенетрантность и мозаицизм.

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	б/п	<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 дисплазия левой лобной области	<i>DOCK7</i> p.Pto2074Leu	Положительный эффект АЭП
3	Ж	9 лет	3 мес.	Атонические приступы	+	Региональная в правой центрально-височной теменной области	Гипоплазия лобно-теменных отделов, полимикрогирия	<i>HCN1</i> p.Ser403Leu	Положительный эффект АЭП
4	Ж	1 г. 4 мес.	6 мес.	Аксиальные тонические спазмы	+	Мультирегиональная эпилептиформная активность	Без патологии	<i>PCDH19</i> p.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. Эпилептиформности нет	Без патологии	<i>GRIN2B</i> p.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> p.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> p.Ile1331X	50% эффект АЭП

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

8	М	13 лет	2 года	Адерсивные с постуральной установкой рук сенсорные (несистемное головокружение)	-	Мультирегиональная эпилептиформная активность правой центрально-височно-затылочной области, левой височной, левой теменной	Без патологии	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. Микроклонические приступы. Эпилептические тонические спазмы с минимальными моторными проявлениями.	+	Региональная эпилептиформная активность в левой теменно-затылочной области. Модифицированная гипсаритмия с формированием мультирегиональной эпилептиформной активности с преимуществом 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.Thr293Met	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 sistema magna	ALDH7A1 p.Arg82X p.Glu399Gln	АЭП без эффекта. КД с положительным эффектом

Заклучение

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

КОЖАНОВА <i>Татьяна Викторовна</i>	Кандидат медицинских наук, врач лабораторный генетик, генетическая лаборатория, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38, тел. +7 (926) 658-06-51. E-mail: vkozhanov@bk.ru
ЖИЛИНА <i>Светлана Сергеевна</i>	Кандидат медицинских наук, 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, г. Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-67. E-mail: szhylina@mail.ru
МЕЩЕРЯКОВА <i>Татьяна Ивановна</i>	Кандидат медицинских наук, врач-генетик, заведующая генетической лабораторией, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38, тел. +7 (499) 730-98-67. E-mail: ivanovna-76@mail.ru
АНАНЬЕВА <i>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, г. Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-54
ЛУКЪЯНОВА <i>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, г. Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-54
СУШКО <i>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, г. Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-54

<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, г. Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-54
<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, г. Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-54
<i>ОСИПОВА Карина Вартановна</i>	Кандидат медицинских наук, 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, г. Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-54
<i>АЙВАЗЯН Сергей Оганесович</i>	Кандидат медицинских наук, 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, г. Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-54
<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. Тел: +7 (495) 695-01-71
<i>КАНИВЕЦ Илья Вячеславович</i>	Врач-генетик, руководитель направления «Генетика», ООО «Геномед», г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5. Тел. +7 (495) 660-83-77
<i>КОНОВАЛОВ Федор Андреевич</i>	К.б.н., заместитель директора ООО «Геномед» по науке, ООО «Геномед», г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5. Тел. +7 (495) 660-83-77
<i>ТОЛМАЧЕВА Екатерина Ричердовна</i>	Биоинформатик, ООО «Геномед», г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5. Тел. +7 (495) 660-83-77
<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	Доктор медицинских наук, 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, г. Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (495) 735-09-57

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ПАЛЛИАТИВНОЙ ПЕДИАТРИИ

¹ ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ
России

² НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы

Sergeenko E.Yu.¹, Bukreva E.A.², Prityko D.A.², Ivanova N.M.², Sharoev T.A.²

OBJECTIVATION OF A POSSIBILITY OF LASER THERAPY TREATMENT IN PEDIATRIC PALLIATIVE

¹ State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training Pirogov Russian
National Research Medical University Ministry of Health of the Russian Federation.

² Applied research centre of specialized medical aid to children of Moscow City Health Department.

Резюме

Статья посвящена проблемам паллиативной помощи детям. Паллиативная помощь детям относится к дорогостоящей медицинской помощи. Предлагаемая авторами идея внедрения лазерной терапии позволит снизить расходы в детской паллиативной помощи. Приводится ряд исследований отечественных авторов об эффективности лазерной терапии при бронхо-лёгочной патологии. Лазерная терапия потенцирует действие лекарственных препаратов, что позволяет существенно снижать их дозировки и повышать качество лечения. Лазерная терапия направлена на повышение защитных сил организма и его физиологических функций и систем: нервной, сосудистой, эндокринной и иммунной, что необходимо детям, находящимся в центрах паллиативной помощи детям.

Ключевые слова: паллиативная педиатрия, лазерная терапия.

Abstract

The article focuses on the problems of children palliative care. Children palliative care refers to expensive medical aid. The idea of implementation of laser therapy suggested by the authors will allow reducing expenses on children palliative care. Several pieces of research of Russian authors on the effectiveness of laser therapy in the cases of bronchovascular disorders are mentioned. Laser therapy potentiates the effect of medication and it allows to reduce significantly their dosage and increase the quality of treatment. Laser therapy is intended to increase body defenses and its physiological functions and systems: nervous, vascular, endocrine and immune, which is very important for children who are at the centres of children palliative care.

Key words: pediatric palliative, laser therapy.

Введение

Проблемам организации паллиативной помощи детям и вопросам снижения расходов, на Западе посвящено множество публикаций [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Так, Американская ассоциация педиатров отмечает, что дети нуждающиеся в

паллиативной помощи получают терапию улучшающую качество их жизни, но эти затраты на лечение неадекватно возмещаются системой Медикейд. Лечение, включающее новые, более дорогие антибиотики детям с муковисцидозом, долгосрочная искусственная вентиляция лёгких

детям с нервно-мышечными расстройствами или хирургические вмешательства, которые могут смягчить симптоматику заболевания, а также необходимость проведения других видов дорогостоящей помощи могут привести к отказу госпитализации таких детей [10].

Ассоциацией паллиативной помощи детям разработана классификацию угрожающих жизни и приводящих к преждевременной смерти состояний, при которых осуществляется паллиативная помощь детям [1].

Категория 1. Угрожающие жизни заболевания, при которых радикальное лечение может быть осуществимо, но часто не дает результатов. При неудаче радикального лечения ребенок получает паллиативную помощь. В эту группу не входят дети, находящиеся в длительной ремиссии или после удачно проведенного радикального лечения (терминальные стадии инкурабельных заболеваний), (например, злокачественные новообразования, необратимая/злокачественная сердечная, печеночная и почечная недостаточность).

Категория 2. Состояния, при которых преждевременная смерть неизбежна, но длительное интенсивное лечение может увеличить продолжительность жизни ребенка и позволит сохранить его активность (например, кистозная гипоплазия легких/поликистоз легких).

Категория 3. Прогрессирующие инкурабельные состояния, обычно длящиеся многие годы, когда возможно проведение лишь паллиативной терапии (например, болезнь Баттена/нейронный восковидный липофусциноз/болезнь Тея – Сакса; мукополисахаридоз; мышечная дистрофия).

Категория 4. Необратимые/неизлечимые, но не прогрессирующие состояния/заболевания, обуславливающие тяжелую инвалидизацию ребенка, предрасположенность к частым осложнениям и возможность преждевременной смерти (например, тяжелый церебральный паралич; множественные тяжелые инвалидизирующие последствия заболеваний и травм, например последствия травмы головного или спинного мозга).

Выделяют следующие группы незлокачественных заболеваний, которые потенциально могут обусловить потребность в паллиативной помощи:

- болезни дыхательной системы (22%) – муковисцидоз, атипичные формы туберкулеза, бронхолегочная дисплазия;

- патология ЦНС (20,3%) – ДЦП, микроцефалия, перинатальная асфиксия, спинномозговая грыжа, гидроцефалия;
- заболевания сердечно-сосудистой системы (14,6%) – кардиомиопатии, комбинированные врожденные болезни сердца;
- нервно-мышечная дегенерация (12,2%) – мышечная дистрофия Дюшенна, спинальная мышечная атрофия, прогрессирующая нейропатия;
- дегенеративные заболевания ЦНС (8,1%) – болезнь Нимана – Пика, рассеянный склероз, неустановленные дегенеративные состояния;
- наследственные синдромы (6,5%) – Ретта, Нагера, Эдвардса, хромосомные делеции и др.;
- печеночная патология (4,9%) – билиарная атрезия, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина;
- почечная недостаточность (4,1%) – двустороннее уретероцеле, множественные аномалии развития, задние уретральные клапаны, посттрансплантационная почечная недостаточность;
- метаболические заболевания (4,1%) – митохондриальные болезни, тирозинемия и др.;
- другие болезни (3,3%) – гастрошизис, синдром короткой кишки, тяжелый несовершенный остеогенез, буллезный эпидермолиз.

Обоснование целесообразности внедрения лазерной терапии в паллиативную педиатрию

Лазерная терапия позволяет снизить расходы в детской паллиативной помощи [14]. Как уже упоминалось, американские специалисты отмечают, в частности, всё возрастающие затраты при лечении муковисцидоза. Исследования отечественных учёных показали, что применение лазерной терапии при данной патологии не только повышает качество проводимой терапии, но и снижает затраты на лечение [11, 16].

Нередки случаи заболевания детей, нуждающихся в паллиативной помощи, бронхо-лёгочной патологией. Клинические исследования детей с хроническим бронхитом, острой и хронической пневмонией показали, что импульсное инфракрасно-лазерное излучение, включенное в комплексную терапию, ведет к более быстрому исчезновению основных клинических симптомов, сокращению сроков пребывания больных в стационаре с 30 дней до 24, ускорению регрессии эндобронхита с 33 до

17 дней. Лазеротерапия способствует быстрой и стабильной нормализации таких показателей иммунитета, как интерфероновый статус и Т-лимфоцитарная система. Проводимая антибактериальная терапия снижает активность выработки α - и γ -интерферонов, а воздействие лазерного излучения нивелирует отрицательное действие антибиотиков. Повышенный сывороточный интерферон снижается у всех больных до нормы, содержание α -интерферона повышается в 100% случаев а содержание γ -интерферона повышается в 56% случаев. Нормализация содержания Т-лимфоцитов происходит в 89% случаев. Достигнутые результаты сохраняются в течение 3,5–4 мес [12, 13, 17, 18].

Немаловажным фактором является потенцирующее действие лекарственных препаратов при включении лазерной терапии в комплексное лечение [15]. Лазерная терапия направлена на повышение защитных сил организма и его физиологических функций и систем: нервной, сосудистой, эндокринной и иммунной [19]. В этом плане лазерная терапия является пусковым механизмом, запускающим все физиологические системы организма для восстановления гомеостаза. Возможность эффективно применять лазерную терапию при различных заболеваниях объясняется тем, что она воздействует на все звенья патологического процесса на клеточном уровне, который характеризуется тремя основными признаками: внутриклеточный дефицит свободной энергии (гипоэнергизм) и связанный с нею электромагнитный дефицит, дефицит кислородного обеспечения (гипоксия), нарушение трофических функций (дистрофия). Современная фармакотерапия не может одновременно воздействовать на перечисленные составляющие звенья патологических процессов.

Эффективность лазерной терапии при воздействии на организм на различных уровнях можно представить следующим образом:

- на клеточном уровне: повышение энергетического обмена в клетках и тканях, активизация синтеза белка – РНК и ДНК, снижение возбудимости рецепторов клеточных мембран, улучшение обмена в клетках головного мозга, нормализация уровня нейротрансмиттеров, кальций-блокирующий эффект;
- на уровне органов: увеличение скорости кровотока, реологический и микроциркуляторный эффекты, регуляция аденогипофиза, нормали-

зация работы щитовидной железы, стимуляция половых желёз, коронаоактивный, спазмолитический, метаболические эффекты;

- на уровне систем и организма в целом: коррекция факторов специфического и неспецифического иммунитета, улучшение кровообращения, обезболивание, снижение возбудимости вегетативных центров, улучшение проводимости нервных волокон. А также: снижение глюкокортикоидной активности надпочечников, снижение уровня перекисного окисления липидов, регулирование обратных связей, увеличение нейрогуморальных факторов, ускорение выработки ферментов и АТФ. Помимо вышеуказанных эффектов отмечаются: снижение уровня холестерина, ускорение синтеза коллагена, улучшение трофики тканей, усиление регенерации эпителия и кожи, профилактика и лечение целлюлита, нормализация и рост синтеза простогландинов, противовоспалительный, противоотечный рассасывающий, саногенный, адаптирующий, стрессолимитирующий, гиполипидемический и антиоксидантный эффекты и др.

Проведенный анализ позволил определить показания и противопоказания к проведению лазерной терапии у детей, нуждающихся в паллиативной помощи. Так, в показания входят: гнойно-воспалительные заболевания и токсико-септические состояния, неинфекционные поражения кожи и подкожной жировой клетчатки, заболевания органов дыхания, болевой синдром, пролежни, ДЦП и др.

Противопоказано воздействие лазерным излучением на гнойные очаги без оттока гноя. При лечении таких очагов лазерная терапия проводится только после их вскрытия и дренирования. У больных с симптоматической эпилепсией (опухоль головного мозга, сосудистые заболевания мозга, травматические повреждения мозга, энцефалиты, менингоэнцефалиты, лептоменингиты) противопоказано проведение лазерного облучения крови. Это объясняется тем, что антигипоксическое влияние лазерной терапии нередко приобретает эффект гипероксии – чреватой при наличии даже только склонности к пароксизмальным состояниям (судорожной готовности) самими серьезными последствиями. Таким детям можно проводить лазерную терапию при лечении респираторных заболеваний, пролежней и других патологиях, не требующих ла-

зерного воздействия на кровь. У онкологических больных противопоказано воздействие лазерным излучением на опухоль и метастазы, но показана лазерная гемотерапия и лечение сопутствующих заболеваний. Также лазерное облучение крови противопоказано больным гемофилией, но показано проведение лазерной терапии при поражении суставов у этих больных.

Высокая эффективность, низкая стоимость, всё это делает лазерную терапию незаменимым методом в паллиативной медицине. Немаловажно и то, что многочисленные исследования о возможном отрицательном воздействии лазерного излучения на организм человека доказали отсутствие негативных побочных эффектов как во время проведения лазерного воздействия, так и в отдаленные сроки после него.

Материалы и методы

В Московский центр паллиативной помощи детям лазерная терапия была внедрена в конце 2015 года. Приказ МЗ РФ от 14 апреля 2015 г. № 193н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям» не предусматривает ставки врача-физиотерапевта, и нами было предусмотрено обучение всех врачей работающих в стационаре и выездной бригады врачей методам лазерной терапии. Учитывая большое количество противопоказаний приведенных выше, за истекший период лазерная терапия была проведена 21 ребёнку, находящимся в стационаре. Чаще всего лазерная терапия проводилась по поводу трофических нарушений ($n = 17$). При хроническом обструктивном бронхите у 2 детей, при остаточных явлениях пневмонии у 2 детей. Во всех случаях отмечены положительные результаты. Приведём пример лечения пневмонии у ребёнка с бронхолёгочной дисплазией.

Синдром дыхательных расстройств (СДР) у недоношенных детей встречается в 30–80% случаев. У глубоко недоношенных детей чаще всего это бронхолёгочная дисплазия. Бронхолёгочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание легких, развивающееся у новорожденных детей в процессе терапии респираторных расстройств с помощью ИВЛ с высокими концентрациями кислорода, проявляющееся дыхательной недостаточностью, гипоксемией, стойкими обструктивными нарушениями и характерными рентгенологическими изменениями. При наслоении инфекции степень дыхательной не-

достаточности возрастает, что может стать причиной смерти детей.

Оценка результатов внедрения лазерной терапии

Ребёнок Щ., дата рождения 20.05.2015, поступил с клиническим диагнозом: Бронхолёгочная дисплазия, новая форма, тяжелое течение. Осложнения: Бактериальная правосторонняя полисегментарная пневмония. Сопутствующий: Постгипоксическая энцефалопатия, восстановительный период, синдром мышечного гипертонуса и гиперрефлексии в ногах пирамидного типа. Ретинопатия недоношенных 2 стадии, стабилизация состояния. Малая аномалия развития сердца (открытое овальное окно). Вторичная кардиопатия. Симптоматическая артериальная гипертензия в анамнезе. Недоношенность 25 недель гестации, экстремально низкая масса тела при рождении.

Анамнез: ребенок от 2 беременности (1-я – 2010 г – роды), протекавшей на фоне анемии, угрозы прерывания. Роды 2, преждевременные, в 25 недель гестации. Масса при рождении 730 г., длина 32 см. С рождения состояние крайне тяжелое за счет дыхательной недостаточности (ДН), синдрома угнетения ЦНС, кожно-геморрагического синдрома, экстремально низкой массы тела. На 7-е сутки был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 79 ГКБ. Искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) с рождения в течение 25 суток. В последующие дни проводились неоднократные попытки перевода на респираторную терапию с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР), но через короткое время возвращался режим ИВЛ (до 1,5-месячного возраста). До 2-месячного возраста оксигенация на режиме НСРАР, затем кислород диффузно (5 л/мин). Эндотрахеально вводился «Куросурф». С рождения выявлены симптомы врожденной пневмонии. Течение пневмонии осложнялось интерстициальной эмфиземой на первом месяце жизни, пристеночным пневмотораксом. До поступления в НПЦ ребёнок находился на лечении в 5 отделениях реанимации и интенсивной терапии, длительно получал антибиотики (амоксиклав, амикацин, ванкомицин, меронем). С первых суток жизни по результатам НСГ отмечалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, к возрасту 1 мес. 5 суток сформировалась кистозная перивентрикулярная лейкомаляция. Ребенок наблюдался офтальмологом по

поводу ретинопатии, по данным осмотра 16.09.15 г – ретинопатия 2 степени, активная фаза. По результатам осмотра ЛОР врача от 14.09.15 г – парез мягкого неба. По результатам Р-графии грудной клетки от 10.09.15 г – картина двусторонней пневмонии в стадии разрешения на фоне БЛД.

При поступлении в НПЦ состояние тяжелое за счет основного и сопутствующих заболеваний. Получал кислород 5 л/мин через палатку. Кормление смесью «Нутрилон Пре 1» по 70,0×8 раз через зонд, дробно. Двигательная активность снижена. Мышечный тонус снижен. Безусловные рефлексы не вызываются. Не сосет, не глотает. Нуждается в постоянной санации слизи из верхних дыхательных путей. Кожные покровы чистые, розовые с мраморным рисунком. Голова округлой формы. Большой родничок 1,0×1,0 см, не выбухает. В легких дыхание проводится равномерно во все отделы, ослабленным, с обеих сторон выслушиваются крепитирующие хрипы и хрипы проводного характера. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 158 в мин. Артериальное давление 95/60 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, перистальтика выслушивается. Печень +2,0 см, селезенка не пальпируется. Пупочная грыжа. Стул и мочеиспускание не нарушены. Масса тела 2980 г.

За период пребывания в НПЦ состояние ребёнка с переменной динамикой. В течении месяца после поступления уменьшилось количество санлируемой слизи из ВДП, уменьшилась кислородная зависимость, адаптирован к кормлению из бутылочки. С 28.10.15 г. отмечалось нарастание симптомов обструктивного бронхита. По результатам КТ грудной клетки от 30.10.15 г и Р-графии грудной клетки 03.11.15 г. – картина полисегментарной пневмонии правого легкого, тимомегалия. Проведена медикаментозная терапия: меронем с 22.09 по 02.10.15, зивокс с 26.09 по 02.10.15, флюконазол с 22.09. по 02.10.15, УЗ ингаляции с колистином с 22.09 по 02.10.15, УЗ ингаляции с беродуалом с 22.09 по 30.11.15, с пульмикортом с 02.10 по 02.11.15 и с 23.11.15 по 1.12.15, капотен с 22.09 по 25.11.15, верошпирон с 22.09.15 по 26.11.15, элькар с 22.09 по 31.10.15, вифидумбактерин с 22.09 по 01.11.15, линекс с 01.11.15 по 1.12.15, витамин Д3 с 22.09 по 1.12.15, пантогам с 25.09 по 25.11.15. Тиенам с 01.11 по 09.11.15, меронем с 09.11 по 22.11.15, зивокс с 05.11 по



Рис 1. Сеанс лазерной терапии ребёнку с бронхолёгочной дисплазией

18.11.15, флюконазол с 03.11 по 22.11.15. Пентаглобин № 3.

В связи с низкой эффективностью антибактериальной терапии с 16.11. по 27.11.15 проведен курс лазерной терапии: 50 Гц по 2 минуты на область каждого легкого: (рис. 1).

Применяемая доза лазерного излучения – 0,0015 Дж/см². На первый взгляд может показаться, что выбранная дозировка лазерного излучения слишком мала, но проведенные клинические исследования доказали, что применение инфракрасных (890 нм) полупроводниковых лазеров с малой длительностью импульсов излучения (50–100 Гц) наиболее эффективно, когда в первые 3 сеанса ЛТ дозы воздействия на рану не превышают 0,002–0,005 Дж/см² (усиливаются репаративные процессы, ускоряется рост капилляров, повышается рН тканевой жидкости, уменьшается отечность тканей и болевого синдрома) Если лечение начато дозами, превышающими 0,005 Дж/см², возникают отрицательные изменения в ране (признаки интенсификации воспалительных процессов, увеличение сроков заживления) [20].

Уже после первого сеанса лазерной терапии клинически отмечалось улучшение состояния ребёнка в виде нормализации аускультативной картины (над легкими проводные хрипы в меньшем количестве и непостоянные крепитирующие). К концу курса лазерной терапии вышеперечисленные симптомы купировались. По результатам Р-графии грудной клетки от 23.11.15 данных за воспалительные проявления не выявлено. Умень-

шились проявления бронхолегочной дисплазии: с 12.11.15 обходится без кислородной поддержки, улучшилась аускультативная картина над легкими. Рефлексы периода новорожденности частично редуцированы. При выписке масса тела 4220 г, длина 56 см, окружность головы 37 см, груди 35,5 см. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение врача-невролога, педиатра, офтальмолога в поликлинике по месту жительства в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Медицинский эффект в данном случае выражается в том, что уже после первого сеанса состояние ребёнка улучшилось и существенное улучшение состояния ребёнка зафиксировано при его выписке из стационара.

Абсолютная эффективность несомненна – трудовые затраты на лазерную терапию составили всего 4 мин в день.

Учитывая затраты на лечение (Меронем – свыше 7000 руб., Зивокс – свыше 6000 руб., Тиенам – свы-

ше 5000 руб., Колистин – от 15 000 до 120 000 руб., и это только стоимость антибиотиков!), БЛД следует отнести к дорогостоящим видам лечения.

Относительная эффективность подтверждается снижением дозировки дорогостоящих антибиотиков во время проведения лазерной терапии.

Прямой экономический эффект связан со снижением стоимости лечения и сокращением пребывания в стационаре.

Включение лазерной терапии в комплексное лечение позволит существенно снизить затраты. Учитывая полученные результаты, было решено, более широко применять лазерную терапию у детей с бронхолегочной патологией.

Заключение

В заключение следует отметить, что лазерная терапия пневмоний у новорождённых проводилась и раньше [21], но описания лечения данной патологии с применением лазерного излучения у детей с бронхолегочной дисплазией в доступной литературе нам не попадались.

Литература

1. ACT. A Guide to the Development of Children's Palliative Care Services. ACT (Association for Children's Palliative Care). Bristol, 2009.
2. Dale Lupu. Estimate of Current Hospice and Palliative Medicine Physician Workforce Shortage. Journal of Pain and Symptom Management. Volume 40, issue 6, December 2010, pages 899–911.
3. Ferguson L, Fowler-Kerry S, and Hain RDW. (2012) Chapter 37: Education. In: Goldman A, Hain R and Liben S (Eds). Oxford textbook of Palliative Care for Children. Second Edition. Oxford University Press, Oxford.
4. Feudtner Chris, Kang Tammy I., Hexem Kari R. et al. Pediatric Palliative Care Patients: A Prospective Multicenter Cohort Study. 2011 Pediatrics 127(6), pp. 1094–1101.
5. IMPACT: standards for pediatric palliative care in Europe. European Journal of Palliative Care, 2007, 14 (3)/
6. Michelson Kelly N., Steinhorn David M. Pediatric End-of-Life Issues and Palliative Care. Clin Pediatr Emerg Med. 2007 September; 8(3):212–219.
7. Papadatou D (2009). Challenges of education health care professionals. In: In the fase of death: professionals who care for the dying and the bereaved (pp. 285–295), NY: Springer.
8. Wager J, Zernikow B, Drake R, Papadatou D, Hubner-Mochler B, Bluebond-Langner M. (2013) International Multiprofessional Course in Pediatric Palliative Care: Benefits and Challenges. Journal of Palliative Medicine 16(1):96–99.
9. WHO Definition of Palliative Care. WHO, 2007. URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
10. American Academy of Pediatrics. Palliative Care for Children. Pediatrics. Vol. 106, No. 2, August 1, 2000, pp. 351–357.
11. Блохина С. И., Ткаченко Т.Я. Интеллектуально-информационные и экономические механизмы реализации стратегических инноваций в медицинском учреждении // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010.– № 1.– С. 4–11.
12. Казмирчук В.Е. Рецидивирующая бронхолегочная патология у детей: ошибки в диагностике и лечении с позиции клинического иммунолога // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – № 5 (2). – С. 27–29.

13. *Кирдаков Ф.И.* Влияние лазерной терапии на клинико-иммунологические показатели у детей, больных хронической пневмонией: Авт. дис. канд. мед. наук. – М., 1995. – 21 с.
14. Паллиативная помощь взрослым и детям: организация и профессиональное обучение // Сборник документов ВОЗ и ЕАПП. – М., 2014. – С. 180.
15. *Сорокин Г.Н., Вахтин В.И., Генюк В.Я. и др.* Выбор метода и сроков назначения низкоинтенсивного лазерного света в педиатрической практике // Матер. науч.-практ. конф. «Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении». – М., 2006. – С. 127–128.
16. *Шадрина Э.М.* Совершенствование реабилитации детей, больных муковисцидозом в Краснодарском крае: Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Ставрополь, 2002. – 20 с.
17. *Шельгина М.Н., Зарембо И.А.* Применение внутривенной лазеротерапии в комплексном лечении острых пневмоний // Применение лазеров в хирургии и медицине. – Ч. 1. – М., 1989. – С. 335–337.
18. *Шельгина М.Н., Зарембо И.А., Шельгин С.И. и др.* Возможность иммунокоррекции с помощью внутрисосудистого лазерного облучения крови у больных хроническими заболеваниями легких // Тез. междуна. конф. «Новое в лазерной медицине и хирургии». – Ч. 1. – Переславль-Залесский, 1990. – С. 297–298.
19. *Downing J. and Ling J.* (2012) Education in children’s palliative care across Europe and internationally. *International journal of palliative nursing* 18(3):115–120.
20. *Атаманова Е.В.* Первый опыт применения низкоинтенсивного лазерного излучения при лечении гиперкинетической формы дискинезии желчевыводящих путей у детей // Материалы X Междуна. научно-практ. конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». – Харьков, 1998. – С. 46–47.
21. *Ицкович А.И., Пономаренко Т.Н., Осин А.Я.* Лазерная терапия в неонатологии // Владивосток. – Дальнаука, 1999. – С. 222.

Авторы

<i>СЕРГЕЕНКО Елена Юрьевна</i>	Зав. кафедрой физиотерапии, д.м.н., профессор. ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ России. E-mail: elenarsmu@mail.ru
<i>БУКРЕВА Елена Анатольевна</i>	Заведующая отделением физиотерапии НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы. Тел. +7(916)-384-18-41
<i>ПРИТЫКО Денис Андреевич</i>	К.м.н., заместитель директора НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы по филиалам
<i>ИВАНОВА Надежда Михайловна</i>	Д.м.н., профессор, заведующая онкологическим отделением НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы, детский онколог. Тел. +7(903)-599-05-55; det.onco.ivanova@rambler.ru
<i>ШАРОЕВ Тимур Ахмедович</i>	Д.м.н., профессор, руководитель научного отдела НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы, детский онколог, хирург. Тел. +7 (903) 199-07-03; timuronco@mail.ru

Неудахин Е.В.^{1,2}, Кожанова Т.В.^{1,2}, Жилина С.С.^{1,2}, Мещерякова Т.И.¹, Абрамов А.А.¹, Лукаш Е.Н.¹, Притыко А.Г.^{1,2}

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕТСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

¹ ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

² ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ России 117997. г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Neudakhin E.V.^{1,2}, Kozhanova T.V.^{1,2}, Zhilina S.S.^{1,2}, Mescheryakova T.I.¹, Abramov A.A.¹, Lukash E.N.¹, Prityko A.G.^{1,2}

THE GENETIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS IN CHILDHOOD

¹ State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

² FGBOU Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of Russia. 1, Ostrovityanova st., Moscow, Russia, 117997.

Резюме

Атеросклероз представляет собой комплексное мультифакторное заболевание средних и крупных артерий, в котором задействованы множественные генетические и экологические факторы. Достижения в методах молекулярной генетики показали, что генетические полиморфизмы существенно влияют на восприимчивость к атеросклеротическим сосудистым повреждениям. В последние годы выявлено большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом, и их число быстро растет. В этом обзоре мы фокусируем внимание и обсуждаем некоторые из основных генов-кандидатов и генетических полиморфизмах, связанных с атеросклеротическими повреждениями у человека.

Ключевые слова: детский атеросклероз, ген, полиморфизм, генетическое исследование.

Abstract

Atherosclerosis is a complex multifocal arterial disease involving interactions of multiple genetic and environmental factors. Advances in techniques of molecular genetics have revealed that genetic polymorphisms significantly influence susceptibility to atherosclerotic vascular diseases. A large number of candidate genes, genetic polymorphisms and susceptibility loci associated with atherosclerotic diseases have been identified in recent years and their number is rapidly increasing. In this review we focus and discuss on some of the major candidate genes and genetic polymorphisms associated with human atherosclerotic vascular diseases.

Key words: childhood atherosclerosis, gene, genetic polymorphism, genetic study.

Введение

Атеросклероз представляет собой комплексное мультифакторное заболевание средних и крупных артерий, в котором задействованы множественные генетические и экологические факторы. Атеросклероз – главная причина смертности и инвалидности в развитых странах, в то время как в развивающихся

странах заболеваемость данной патологией растет быстро [1]. Атеросклероз может вызвать стеноз или окклюзию артерий и является основной патологией при заболевании коронарной артерии, периферических артерий и сонной артерии [1].

Принимая во внимание тот факт, что клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний

(ССЗ), таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и заболевания периферических сосудов, проявляются в среднем возрасте, процесс атерогенеза может начаться и в раннем детстве. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что основные конституциональные факторы риска ССЗ, такие как атерогенные дислипидемии, артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела, сахарный диабет, отягощенный наследственный анамнез, существуют или формируются в детском возрасте и имеют генетическую основу [1, 2].

Эндотелиальная дисфункция, воспаление, нарушенный метаболизм липопротеина и гомоцистеина, а также дисфункциональная коагуляция и фибринолиз, как известно, играют важную роль в развитии атеросклеротических поражений [3]. Связь между генами и атеросклерозом является комплексной с наследственным компонентом сердечно-сосудистых заболеваний в большинстве популяций варьируя от 40 до 60%, и на большинство сердечно-сосудистых нарушений влияют взаимодействия между множественными генами и факторами окружающей среды [3].

Достижения в области лабораторной генетики показали, что генетические нарушения значительно влияют на восприимчивость к атеросклеротическим поражениям сосудов. В последние годы выявлено большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом, и их число быстро растет [4].

Опубликованные исследования убедительно показали, что: (1) процесс атерогенеза начинается в детском возрасте; (2) факторы риска, включая повышенные уровни холестерина, в детском возрасте, сохраняются у взрослых и связаны с умеренным и высоким риском развития ССЗ; и (3) у лиц с генетической дислипидемией, факторы риска ускоряют развитие ССЗ. Формирование такой уязвимой по риску развития атеросклеротических повреждений сосудов группы детей создаст возможность предотвратить развитие преждевременных состояний, связанных с ССЗ, путем эффективного управления генетическими и приобретенными факторами риска [6].

В этом обзоре рассматриваются основные гены восприимчивости и генетические полиморфизмы, связанные с атеросклеротическими сосудистыми расстройствами.

Гены, ассоциированные с метаболизмом липидов

Группу риска угрожаемых по развитию атеросклероза составляют дети, у которых имеет место повышение уровня холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), апопротеина В, а также сочетанное повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Среди различных наследственно обусловленных генетических причин атеросклероза выделяют моногенные формы наследственных гиперлипидемий (семейные гиперлипидемии, ОММ #143890) [7], для которых характерно раннее развитие ССЗ. При моногенных формах нарушения обмена липидов была установлена корреляционная связь между полиморфизмами в нескольких группах генов, участвующих в метаболизме липидов и атеросклерозе [8].

Метаболизм ЛПНП

Семейство генов рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) состоит из гена *LDLR*, гена рецептора липопротеинов с очень низкой плотностью (ЛПОНП – *VLDLR*); белка, связанного с рецептором липопротеинов (*LRP*), *LRP1b*, мегалин/*LRP2*, множественного эпидермального фактора роста, содержащий белок 7 (*MEGF7*)/*LRP4*, *LRP5*, *LRP6* и аполипопротеина Е-рецептор 2 (*apoER2*)/*LRP8* [9].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся отсутствием или нарушенной функцией гена ЛПНП – *LDLR*. СГХ поражает около 1 из 500 человек во всем мире. Мутации в гене *LDLR* приводят к нарушению метаболизма ЛПНП, что приводит к высоким уровням ЛПНП и повышенной предрасположенности к развитию атеросклероза. Описаны более тысячи вариантов в гене *LDLR* у пациентов с СГХ, и эти мутации локализованы во всех функциональных регионах белка ЛПНП [10].

Аутосомно-рецессивный тип гиперхолестеринемии описан у небольшого числа семей с тяжелой гиперхолестеринемией [11]. Мутации в гене *LDLRAP1*, также известном как *ARH*, были идентифицированы у таких пациентов [11].

LRP представляет собой многофункциональный рецептор, который участвует в нескольких биоло-

гических процессах, связанных с развитием атеросклероза. Полиморфизмы в гене *LRP*, в частности, C200T, вероятно, связаны с риском преждевременного развития ИБС [12].

Аполипопротеин В (apoB) является ключевым гликопротеином в метаболизме липопротеинов. Ген *apoB* характеризуется множественными полиморфными сайтами. Миссенс-мутации в LDL-рецептор-связывающем домене гена *apoB* приводят к формированию семейного лиганд-дефектного apoB-100, характеризующийся гиперхолестеринемией и ранним развитием ИБС. Другие мутации в гене *apoB* вызывают семейную гипобеталипотеинемиию, характеризующуюся гипохолестеринемией и резистентностью к атеросклерозу [13]. Три полиморфизма в гене *apoB*, включая два из-за наличия/отсутствия участка рестрикции для рестрикционных ферментов (*XbaI* и *EcoRI*) и один полиморфизм вставка/делеция (*SpIns/Del*) размером 9-bp, которые приводят к появлению или делеции трех аминокислот в сигнальном пептиде апопротеина, часто ассоциируются с ИБС и/или инфарктом миокарда (ИМ). Метаанализ опубликованных исследований предположил, что аллель А *EcoRI* полиморфизма, D-аллель *SpIns/Del* полиморфизма и гомозиготный ТТ-генотип полиморфизма *XbaI* в гене *apoB* связаны с повышенным риском ИБС/ИМ [14].

Аполипопротеин Е (apoE) является основным компонентом ЛПОНП. ApoE4 аллель связана с повышенным уровнем ХС, ЛПНП и повышенным риском коронарного атеросклероза. Аллели *apoE2* и *apoE4* у мужчин ассоциированы со значительным повышенным риском ИБС (Lahoz et al. 2001). Гетерозиготные носители аллелей *apoE2/E3* имеют более низкий уровень ЛПНП и более низкий риск атеросклероза [15]. На основании эпидемиологических данных по распространенности полиморфизмов гена *apoE* и ССЗ сделан вывод, что они являются плохими прогностическими маркерами при проведении скрининга на клинически выраженный атеросклероз [16].

Мутации в гене, который кодирует пропротеинконвертазу субтилизин/кексин тип 9 (*PCSK9*), связаны с редкой тяжелой формой аутосомно-доминантной СГХ. Ген *PCSK9* кодирует регуляцию конвертазы, которая экспрессируется в печени и участвует в обмене ХС. Полиморфизм E670G в гене

PCSK9 был идентифицирован как важная детерминанта уровня ЛПНП в плазме и связан с тяжестью коронарного атеросклероза и риском развития инсульта [17].

Холестерин 7 α -гидроксилаза катализирует начальную стадию катаболизма холестерина и синтеза желчных кислот. Делеция в гене *CYP7A1*, который кодирует фермент холестерин 7 α -гидроксилазу, вызывает редкую форму гиперлипидемии у гомозиготных и гетерозиготных лиц. Генотип СС полиморфизма A278C в гене *CYP7A1* увеличивает прогрессирование атеросклероза [18].

Семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГ) является заболеванием, характеризующимся повышенными уровнями ТГ и ХС, и ранним развитием ИБС. Данная патология поражает около 2% населения, и около 20% пациентов с ИМ среднего возраста имеют СКГ. СКГ связана с геном, кодирующим транскрипционный фактор (*USF1*), который, как известно, регулирует несколько генов метаболизма глюкозы и липидов [19]. Аллельные варианты гена *USF1* как было недавно обнаружено, ассоциированы с коронарным атеросклерозом.

Метаболизм ЛПВП

Установлена обратная связь между ЛПВП и атеросклерозом, но не все лица с низким уровнем ЛПВП обязательно подвержены риску преждевременной ИБС. **Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (LCAT)** является ключевым ферментом в обратном транспорте холестерина и метаболизме ЛПВП. Мутации в гене *LCAT* при семейной недостаточности LCAT связаны с низким уровнем ЛПВП. Полиморфизм P143L в экзоне 4 гена *LCAT* связан со сниженным уровнем ЛПВП и повышенным риском дислипидемии и ИБС [20].

Аполипопротеин А-I (apoA-I) является ключевым компонентом ЛПВП, и антиатерогенные свойства ЛПВП происходят главным образом от apoA-I. Полиморфизм G75GA в гене гена *apoA-I* связан с коронарным атеросклерозом [21].

Семейство аденозинтрифосфат-связывающих (ABC) транспортеров представляет собой семейство, которые включают 48 генов. Около 50 мутаций и ряд полиморфизмов были идентифицированы в гене *ABCA1* [22]. *ABCA1* играет важную роль в метаболизме ЛПВП. Мутации в гене *ABCA1* вызывают заболевание Танжера (Tangier disease,

OMIM# 205400), которое характеризуется отсутствием ЛПВП и преждевременным атеросклерозом [7]. Полиморфизмы G3456C, C477T и C565T в гене *ABCA1* связаны с риском развития коронарного атеросклероза. Мутации в генах, кодирующих транспортеры *ABCG8* и *ABCG5*, вызывают редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание – ситостеролемию [23]. Пациенты с ситостеролемией часто имеют гиперхолестеринемию, ксантомы и преждевременный атеросклероз [22].

Параоксоназа обладает антиоксидантными свойствами и способностью гидролизовать окисленные липиды в ЛПНП. Семейство параоксоназы (PON) состоит из трех членов *PON1*, *PON2* и *PON3*. *PON1* и *PON3* являются ЛПВП-ассоциированными белками, экспрессирующиеся в основном в печени и способствующие антиатерогенным эффектам ЛПВП [24]. В отличие от *PON1*, экспрессия *PON3* не регулируется окисленными липидами. *PON2*, хотя и не связан с ЛПВП, повсеместно экспрессируется и проявляет свою антиоксидантную функцию на клеточном уровне. Полиморфизмы M55L и Q192R в гене *PON1*, как было показано, ассоциированы с ИБС и повышенным риском атеросклероза сонных артерий. Полиморфизмы C107T и Q192R в гене *PON1* были связаны с риском инсульта [24].

Печеночная липаза катализирует гидролиз липопротеиновых триацилглицеринов и фосфолипидов. Она участвует с поверхностными протеогликанами как лиганд в активации поглощения липопротеинов печенью, включая богатые триглицеридами липопротеиновые остатки, частицы ЛПНП и ЛПВП. Хотя роль печеночной липазы в катаболизме липопротеина хорошо установлена, ее роль в качестве анти- или проатерогенного фактора все еще спорная. Вероятно, анти- или проатерогенная роль опосредуется при одновременном присутствии других аномальных липидов. Четыре полиморфизма G250A, C514T, T710C и A763G в промоторной области гена печеночной липазы (*LIPC*) были описаны и связаны с повышенным уровнем ЛПВП и риском ИБС [25].

Метаболизм триглицеридов

Сывороточный уровень триглицеридов является важным независимым фактором риска развития атеросклероза. **Липопротеиновая липаза (LPL)**

является ключевым ферментом для катаболизма богатых триглицеридом липопротеиновых частиц, используя аполипопротеин-II в качестве кофактора. Сниженная активность *LPL* приводит к повышенным уровням триглицеридов. Более 60 мутаций гена *LPL* было идентифицировано. Варианты D9N и N291S в гене *LPL* ассоциированы с повышенным риском коронарного атеросклероза [26].

Генетические факторы риска ССЗ, не связанные с липидным обменом, привлекают внимание в качестве маркеров предрасположенности к атеросклерозу.

Гены, ассоциированные с эндотелиальной функцией

Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Сниженная биодоступность оксида азота (NO), полученного из эндотелиальной **NO-синтазы (eNOS)**, приводит к ухудшению эндотелиальной релаксации артерий. NO также ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов к эндотелию и рост сосудистых гладкомышечных клеток. eNOS кодируется геном *NOS3*, который локализован в участке хромосомы 7q35/q36. Полиморфизмы в гене *NOS3* связаны с атеросклерозом. Полиморфизм G894T и T786C в промоторной области гена *NOS3* ассоциированы с ИМ [27].

Супероксиддисмутаза марганца (MnSOD) представляет собой антиоксидантный фермент. Дефицит *MnSOD* увеличивает эндотелиальную дисфункцию. Полиморфизм A16V гена *MnSOD* связан с риском атеросклероза сонной артерии и ИБС [28].

Рецептор-2 (KDR) фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) является основным рецептором, передающим VEGF сигналы в эндотелиальных клетках. Полиморфизмы T604C в области промотора гена *KDR*, G1192A и A1719T связаны с повышенным риском развития ИБС [29].

Гены, ассоциированные с окислительным стрессом

Реактивные формы кислорода (ROS) также включаются в развитие атеросклероза. Система никотинамидадениндинуклеотид (НАДН)/никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидаза, которая является ключевым источником супероксидных анионов в кровеносных сосудах, влияет на перекисное окисление липидов и атеросклероз [30].

Ген *СУВА* кодирует р22phox, компонент НАДФН-оксидазы. Полиморфизм С242Т гена *СУВА* ассоциирован со сниженной оксидазной активностью НАДФН, сниженной продукцией ROS и повышенным риском раннего ИБС [31].

Миелопероксидаза (МРО) представляет собой фермент, который в основном продуцируется активированными нейтрофилами и моноцитами. МРО генерирует несколько ROS и является активным медиатором атерогенеза. Полиморфизм G463A в промоторной области гена *МРО* регулирует экспрессию МРО. Аллели А/А и А/Г связаны со сниженным риском коронарного атеросклероза [32].

Внеклеточная супероксиддисмутаза (ЕС-SOD) представляет собой антиоксидантный фермент, обнаруженный в высоких концентрациях в кровеносных сосудах. Как было показано, в датской популяции полиморфизм R213G гена *ЕС-SOD* связан с повышенным риском ИБС [33].

Глутатионпероксидаза 1 (GPX1) участвует в ограничении клеточного повреждения, вызванное окислением, и его дефицит приводит к эндотелиальной дисфункции. Снижение активности GPX-1 связано с повышенным риском атеросклероза. Полиморфизмы гена *GPX* ассоциированы с повышенным риском атеросклероза [34].

Глутатион-S-трансфераз (GST) является ферментом, который играет ключевую роль в клеточных антиоксидантных механизмах защиты. В недавнем исследовании авторами было предположено, чтобы варианты в гене *GST* могут изменять восприимчивость к атеросклерозу [35].

Несвязанный белок 2 (UCP2) регулирует продукцию ROS в макрофагах. Полиморфизм G866A в гене *UCP2* связан с атеросклерозом сонной артерии и риском ИБС коронарного заболевания [36].

Гем оксиназа (НО) является ферментом, ограничивающим скорость в деградации гема. Ген *НО-1* картирован на хромосоме 22q12. Короткие (GT)_n – повторы в гене *НО-1* увеличивают активность транскрипции в ответ на окислительный стресс и снижают риск развития ИБС, в то время как длинные (GT)_n – повторы в промоторном регионе гена *НО-1* увеличивают риск развития ИБС [37].

Гены, ассоциированные с воспалением

Атеросклероз считается хроническим воспалительным заболеванием, и воспалительные процес-

сы имеют решающее значение для развития атеросклеротических бляшек. Взаимодействие между клеточными и молекулярными иммунными/воспалительными компонентами происходит на разных стадиях атеросклероза. Связь между иммунными/воспалительными генами и атеросклерозом является сложной, но недавние генетические исследования дали значительное представление о роли иммунных/воспалительных молекул в патогенезе атеросклероза [6].

Локальное и системное воспаление является ключевой особенностью атерогенеза и повышенный уровень воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген, связаны с повышенным риском ССЗ. СРБ является острым фазовым маркером и имеет прогностическую ценность при атеросклеротических заболеваниях. Полиморфизмы в гене *CRP*, которые ассоциированы с выраженным увеличением уровня СРБ, могут быть предикторами повышенного риска ИБС [38].

Концентрации фибриногена в плазме рассматриваются как независимый предиктор ИМ. В дополнение к его роли неспецифического маркера воспаления, фибриноген может также играть непосредственную роль в атерогенезе и тромбогенезе, действуя как мостиковая молекула для многих типов клеточной адгезии, критичных для атерогенеза [39]. Полиморфизмы гена фибриногена значимо ассоциированы с уровнями фибриногена у пациентов после ИМ, с риском ИМ, независимо от концентрации в плазме фибриногена [39].

Интерлейкины представляют собой большую группу цитокинов с широким диапазоном воспалительных и иммунных функций. Генетические вариации внутри кластера генов *IL-1* были подчеркнуты в патогенезе и прогрессировании атеросклеротических заболеваний. Варианты гена, кодирующего антагонист рецептора IL-1 (*IL-1Ra*) способствуют восприимчивости к развитию атеросклероза сонной артерии и ИМ [40]. Полиморфизмы гена *IL-6* связаны с атеросклерозом периферических артерий и сонных артерий. IL-18 представляет собой провоспалительный цитокин и повышенная концентрация IL-18 увеличивает риск ИБС. Варианты в гене *IL-18* влияют на концентрация IL-18 и, следовательно, могут участвовать в развитии атеросклероза. IL-10 обладает противовоспалительным эффектом, а также

установлена связь полиморфизмов A4259G, G1082A, C592A и G2849A в гене *IL-10* с атеросклерозом коронарных и цереброваскулярных артерий [40].

Провоспалительный цитокин TNF- α влияет на эндотелиальную функцию, коагуляцию, инсулинорезистентность и липидный обмен. Лимфотоксин- α (LTA, также известный как TNF- β) является цитокином с множеством функций в регуляции иммунной системы и в воспалительных реакциях. Роль полиморфизмов генов *TNF- α* , *TNF- β* и *TNF*-рецептора при атеросклеротических заболеваниях спорная [40].

Толлаик – рецепторы (TLR) являются иммунными рецепторами, которые распознают различие между различными патогенами и активируют врожденный иммунный ответ. TLR также могут быть активированы молекулами, полученными хозяином. Было предположено, что TLR могут быть ключевой связью между развитием кардиоваскулярного заболевания и иммунной системой. Экспрессия *TLR* регулируется в эндотелиальных клетках и макрофагах атеросклеротических повреждений. Полиморфизм A299G в гене *TLR* связан со сниженным риском атеросклероза сонной артерии, острого коронарного синдрома и ИМ [41].

Гены, ассоциированные с сосудистым моделированием

При атеросклерозе происходят изменения в структуре и составе внеклеточного матрикса. Матричные металлопротеиназы (MMP) и трансформирующий фактор роста (TGF) β 1 являются решающими детерминантами сосудистого ремоделирования и вовлекаются в патогенез атеросклероза. TGF- β 1, который участвует в различных процессах, включая ремоделирование тканей, ангиогенезе, иммунном ответе и воспалении, был широко изучен в его роли при атеросклерозе. Полиморфизмы в гене *TGF- β 1* описаны как факторы риска генетической восприимчивости к ИМ, ишемическому инсульту и атеросклерозу сонных артерий [41].

Проведено несколько исследований по изучению взаимосвязи между полиморфизмами в различных генах MMP и атеросклерозом. Общий полиморфизм в промоторной регионе гена стромелизин-1 (*MMP-3*), в котором один аллель имеет участок из шести аденозинов (6A) и другой пять аденозинов (5A) был описан. Генотип 6A/6A значимо ассоциирован

с большей прогрессией коронарного атеросклероза и атеросклероза сонной артерии. Было также высказано предположение, что аллель 5A, который имеет высокую активность, может предрасполагать к разрыву бляшки и ИМ [42]. Полиморфизм 1G/2G в гене *MMP-1* может влиять на риск ИБС и генотип MMP-1 2G/2G в сочетании с генотип 6A/6A стромелизина-1 значимо увеличивают риск атеросклероза сонной артерии. Полиморфизм C1562T гена *MMP9* также связан с риском ИБС. Полиморфизмы A181G и C153T в гене *MMP-7* и полиморфизм A82G в гене *MMP-12* влияют на размер просвета коронарной артерии. Таким образом, полиморфизмы в генах *MMP-1*, *MMP-3*, *MMP-7*, *MMP-9* и *MMP-12* являются возможными факторами риска развития раннего атеросклероза [42].

Недавние открытия в молекулярной генетике атеросклероза

Несколько геномных исследований показали, что локус на хромосоме 9p21 значимо ассоциирован с риском ИБС и ИМ. Гены ингибитора циклин-зависимой киназы *CDKN2A* (кодирует белок INK4 p16INK4a) и *CDKN2B* (кодирует белок p15INK4b), ген *PSRC1* (кодирующий богатый пролином белок) на хромосоме 1p13.3, ген ингибирования активности меланомы 3 (*MIA3*) на хромосоме 1q41, ген *SMAD3* на хромосоме 15q22,33, ген метилентетрагидрофолатдегидрогеназы-подобного белка (*MTHFD1L*) на хромосоме 6q25.1 и ген *CXCL12* на хромосоме 10q11.21 новые гены, полиморфизмы в которых могут способствовать риску развития раннего атеросклероза, связаны с развитием ИБС и ИМ. Данные открытия строго подразумевают роль регуляции клеточного цикла в патогенезе атеросклероза [43].

В недавнем исследовании авторы показали, что новый локус вблизи генов *PSRC1* и *CELSR2* на хромосоме 1, вероятно, повышает риск коронарного атеросклероза посредством влияния на уровни ЛПНП в плазме [44]. Недавний метаанализ трех геномов идентифицировал несколько полиморфизмов, связанных с увеличенной концентрацией ЛПНП, которые присутствовали с повышенной частотой в случаях ИБС [45]. Эти результаты предполагают, что полиморфизмы в новых генах, участвуют в регуляции метаболизма ЛПНП и патогенезе атеросклероза.

Генетические полиморфизмы в гене *GATA2* ассоциированы с коронарным атеросклерозом [46]. Фактор транскрипции *GATA2* необходим для развития и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников. Эти наблюдения показывают, что гены и транскрипционные факторы, которые регулируют гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники играют роль в атеросклерозе/патогенезе ИБС. Ген *GATA2* экспрессируется как в эндотелиальных клетках, так и в сосудистых гладкомышечных клетках и, как известно, регулирует несколько других эндотелий-специфичных генов, которые связаны с ИБС [46]. Полиморфизмы в гене *KALRN*, расположенном рядом с геном *GATA2* на хромосоме 3, также были связаны с ИБС.

Ген большой антисмысловой некодирующей РНК (*ANRIL*) был идентифицирован как первичный кандидатный ген восприимчивости к ИБС на хромосоме 9p21. Биологические функции *ANRIL* в значительной степени неизвестны, но он экспрессируется в тканях и типах клеток, которые вовлекаются при атеросклерозе [47]. Варианты в 2 генах: *VAMP8*, который участвует в дегрануляции тромбоцитов, и *HNRPU1*, который кодирует рибонуклеарный белок,

связаны с ранним развитием ИМ [48]. Аллель -719R гена члена семейства кинезина 6 (*KIF6*) был связан с повышенным риском ИБС/ИМ. Кинезины – большое семейство белков, участвующих во внутриклеточном транспорте [49].

Заключение

Развитие генетики атеросклероза основывается на комбинированных подходах. Быстрый прогресс в секвенировании генома человека и молекулярно-генетические методы помогли в определении локусов восприимчивости и связанных с ними генов-кандидатов с атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями. Наличие мощных молекулярно-генетических методов исследования, вероятно, будет способствовать идентификации новых генов и генетических полиморфизмов, связанных с атеросклерозом, и усилит наше понимание патофизиологии атеросклеротических сосудистых заболеваний.

Также растет роль генетических вариантов в модуляции терапевтических ответов на лекарства, которые, вероятно, приведут к открытию новых подходов для индивидуального лечения пациентов, страдающих от атеросклеротических сосудистых заболеваний.

Литература

1. Laukkanen J., Ylä-Herttuala S. Genes involved in atherosclerosis. *Exp Nephrol.* 2002;10:150–163.
2. Lusis A.J., Mar R., Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5:189–218.
3. Tuomisto TT, Binder BR, Ylä-Herttuala S. Genetics, genomics and proteomics in atherosclerosis research. *Ann Med.* 2005;37:323–332.
4. Arnett D.K., Baird A.E., Barkley R.A., Basson C.T., Boerwinkle E., Ganesh S.K., Herrington D.M., Hong Y., Jaquish C., McDermott D.A., O'Donnell C.J. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Stroke Council; Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;115:2878–2901.
5. Don P. Wilson, Alejandro de la Torre, Ariel Brautbar & Luke Hamilton. Screening for genetic mutations in children and adolescents with dyslipidemia: importance of early identification and implications of missed diagnoses. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2016;4:1–13.
6. Himadri R., Shalini B., Seppo Y. Molecular genetics of atherosclerosis. *Hum Genet.* 2009;125:467–491.
7. OMIM – <https://www.omim.org/> – дата обращения 22.02.2018.
8. Brautbar A., Leary E., Rasmussen K., et al. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17(4):491,015–0491-z.
9. Nam B.H., Kannel W.B., D'Agostino R.B. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 2006;97:372–375.
10. Leigh S.E., Foster A.H., Whittall R.A., Hubbart C.S., Humphries S.E. Update and analysis of the university college London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet.* 2008;72:485–498.

11. Soutar A.K., Naoumova R.P., Traub L.M. Genetics, clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1963–1970.
12. Pocathikorn A., Granath B., Thiry E., Van Leuven F., Taylor R., Mamotte C. Influence of exonic polymorphisms in the gene for LDL receptor-related protein (LRP) on risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2003;168:115–121.
13. WhitWeld A.J., Barrett P.H., van Bockxmeer F.M., Burnett J.R. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem.* 2004;50:1725–1732.
14. Chiodini B.D., Barlera S., Franzosi M.G., Beceiro V.L., Intronà M., Tognoni G. APOB gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2003;167:355–366.
15. Grönroos P., Raitakari O.T., Kähönen M., Hutri-Kähönen N., Marniemi J., Viikari J., Lehtimäki T. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid and lipoprotein changes: a 21-year follow-up study from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:592–598.
16. Eichner J.E., Dunn S.T., Perveen G., Thompson D.M., Stewart K.E., Stroehla B.C. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002;155:487–495.
17. Abboud S., Karhunen P.J., Lütjohann D., Goebeler S., Luoto T., Friedrichs S., Lehtimäki T., Pandolfo M., Laaksonen R. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene is a risk factor of large-vessel atherosclerosis stroke. *PLoS ONE.* 2007;2:e1043.
18. Hofman M.K., Princen H.M., Zwinderman A.H., Jukema J.W. Genetic variation in the rate-limiting enzyme in cholesterol catabolism (cholesterol 7 α -hydroxylase) influences the progression of atherosclerosis and risk of new clinical events. *Clin Sci (Lond).* 2005;108:539–545.
19. Pajukanta P., Lilja H.E., Sinsheimer J.S., Cantor R.M., Lusk A.J., Gentile M., Duan X.J., Soro-Paavonen A., Naukkarinen J., Saarela J., Laakso M., Ehnholm C., Taskinen M.R., Peltonen L. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet.* 2004;36:371–376.
20. Zhang K., Zhang S., Zheng K., Hou Y., Liao L., He Y., Zhang L., Nebert D.W., Shi J., Su Z., Xiao C. Novel P143L polymorphism of the LCAT gene is associated with dyslipidemia in Chinese patients who have coronary atherosclerotic heart disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;318:4–10.
21. Chhabra S., Narang R., Lakshmy R., Das N. APOA1-75 G to A substitution associated with severe forms of CAD, lower levels of HDL and apoA-I among Northern Indians. *Dis Markers.* 2005;21:169–174.
22. Singaraja R.R., Brunham L.R., Visscher H., Kastelein J.J., Hayden M. E. Zux and atherosclerosis: the clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1322–1332.
23. Berge K.E., Tian H., Graf G.A., Yu L., Grishin N.V., Schultz J., Kwiterovich P., Shan B., Barnes R., Hobbs H.H. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000;290:1771–1775.
24. Ranade K., Kirchgessner T.G., Iakoubova O.A., Devlin J.J., DelMonte T., Vishnupad P., Hui L., Tsuchihashi Z., Sacks F.M., Sabatine M.S., Braunwald E., White T.J., Shaw P.M., Dracopoli N.C. Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke. *Stroke.* 2005;36:2346–2350.
25. Andersen R.V., Wittrup H.H., Tybjaerg-Hansen A., SteVensen R., Schnohr P., Nordestgaard B.G. Hepatic lipase mutations, elevated high-density lipoprotein cholesterol, and increased risk of ischemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1972–1982.
26. Hu Y., Liu W., Huang R., Zhang X.A. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. *J Lipid Res.* 2006;47:1908–1914.
27. Paradossi U., CioWni E., Clerico A., Botto N., Biagini A., Colombo M.G. Endothelial function and carotid intima-media thickness in young healthy subjects among endothelial nitric oxide synthase Glu298!Asp and T-786!C polymorphisms. *Stroke.* 2004;35:1305–1309.
28. Ujimoto H., Taguchi J., Imai Y., Ayabe S., Hashimoto H., Kobayashi H., Ogasawara K., Aizawa T., Yamakado M., Nagai R., Ohno M. Manganese superoxide dismutase polymorphism affects the oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of macrophages and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2008;29:1267–1274.
29. Wang Y., Zheng Y., Zhang W., Yu H., Lou K., Zhang Y., Qin Q., Zhao B., Yang Y., Hui R. Polymorphisms of KDR gene are associated with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:760–767.
30. Soccio M., Toniato E., Evangelista V., Carluccio M., De Caterina R. Oxidative stress and cardiovascular risk: the role of vascular NAD(P)H oxidase and its genetic variants. *Eur J Clin Invest.* 2005;35:305–314.
31. Nasti S., Spallarossa P., Altieri P., Garibaldi S., Fabbi P., Polito L., Bacino L., Brunelli M., Brunelli C., Barsotti A., Ghigliotti G. C242T polymorphism in CYBA gene (p22phox) and risk of coronary artery disease in a population of Caucasian Italians. *Dis Markers.* 2006;22:167–173.

32. Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Marklund S., Heegaard N.H., Steffensen R., Sillesen H., Jensen G., Nordestgaard B.G. Genetically reduced antioxidative protection and increased ischemic heart disease risk: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2004;109:59–65.
33. Tang N.P., Wang L.S., Yang L., Gu H.J., Sun Q.M., Cong R.H., Zhou B., Zhu H.J., Wang B. Genetic variant in glutathione peroxidase 1 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Chim Acta*. 2008;395:89–93.
34. Stephens J.W., Bain S.C., Humphries S.E. Gene-environment interaction and oxidative stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2008;200:229–238.
35. Oberkofler H., Iglseider B., Klein K., Unger J., Haltmayer M., Krempler F., Paulweber B., Patsch W. Associations of the UCP2 gene locus with asymptomatic carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:604–610.
36. Chen Y.H., Lin S.J., Lin M.W., Tsai H.L., Kuo S.S., Chen J.W., Charng M.J., Wu T.C., Chen L.C., Ding Y.A., Pan W.H., Jou Y.S., Chau L.Y. Microsatellite polymorphism in promoter of heme oxygenase-1 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Hum Genet*. 2002;111:1–8.
37. Hingorani A.D., Shah T., Casas J.P., Humphries S.E., Talmud P.J. C-reactive protein and coronary heart disease: predictive test or therapeutic target? *Clin Chem*. 2009;55:239–255.
38. Mannila M.N., Eriksson P., Leander K., Wiman B., de Faire U., Hamsten A., Silveira A. The association between fibrinogen haplotypes and myocardial infarction in men is partly mediated through pleiotropic effects on the serum IL-6 concentration. *J Intern Med*. 2007;261:138–147.
39. Oda K., Tanaka N., Arai T., Araki J., Song Y., Zhang L., Kuchiba A., Hosoi T., Shirasawa T., Muramatsu M., Sawabe M. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1,503 consecutive autopsy cases. *Hum Mol Genet*. 2007;16:592–599.
40. Balistreri C.R., Candore G., Colonna-Romano G., Lio D., Caruso M., Hoffman E., Franceschi C., Caruso C. Role of Toll-like receptor 4 in acute myocardial infarction and longevity. *JAMA*. 2004;292:2339–2340.
41. Crivello A., Giacalone A., Scola L., Forte G.I., Nuzzo D., Giacconi R., Cipriano C., Candore G., Mocchegiani E., Colonna-Romano G., Lio D., Caruso C. Frequency of polymorphisms of signal peptide of TGF-beta1 and γ 1082G/A SNP at the promoter region of IL-10 gene in patients with carotid stenosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1067:288–293.
42. Abilleira S., Bevan S., Markus H.S. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet*. 2006; 43:897–901.
43. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., Hengstenberg C., Mangino M., Mayer B., Dixon R.J., Meitinger T., Braund P., Wichmann H.E., Barrett J.H., König I.R., Stevens S.E., Szymczak S., Tregouet D.A., Iles M.M., Pahlke F., Pollard H., Lieb W., Cambien F., Fischer M., Ouwehand W., Blankenberg S., Balmforth A.J., Baessler A., Ball S.G., Strom T.M., Braenne I., Gieger C., Deloukas P., Tobin M.D., Ziegler A., Thompson J.R., Schunkert H. WTCCC, the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357:443–453.
44. Samani N.J., Braund P.S., Erdmann J., Götz A., Tomaszewski M., Linsel-Nitschke P., Hajat C., Mangino M., Hengstenberg C., Stark K., Ziegler A., Caulfield M., Burton P.R., Schunkert H., Tobin M.D. The novel genetic variant predisposing to coronary artery disease in the region of the PSRC1 and CELSR2 genes on chromosome 1 associates with serum cholesterol. *J Mol Med*. 2008;86:1233–1241.
45. Willer C.J., Sanna S., Jackson A.U., Scuteri A., Bonnycastle L.L., Clarke R., Heath S.C., Timpson N.J., Najjar S.S., Stringham H.M., Strait J., Duren W.L., Maschio A., Busonero F., Mulas A., Albai G., Swift A.J., Morken M.A., Narisu N., Bennett D., Parish S., Shen H., Galan P., Meneton P., Herberg S., Zelenika D., Chen W.M., Li Y., Scott L.J., Scheet P.A., Sundvall J., Watanabe R.M., Nagaraja R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ben-Shlomo Y., Davey-Smith G., Shuldiner A.R., Collins R., Bergman R.N., Uda M., Tuomilehto J., Cao A., Collins F.S., Lakatta E., Lathrop G.M., Boehnke M., Schlessinger D., Mohlke K.L., Abecasis G.R. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2008;40:161–169.
46. Connelly J.J., Wang T., Cox J.E., Haynes C., Wang L., Shah S.H., Crosslin D.R., Hale A.B., Nelson S., Crossman D.C., Granger C.B., Haines J.L., Jones C.J., Vance J.M., Goldschmidt-Clermont P.J., Kraus W.E., Hauser E.R., Gregory S.G. GATA2 is associated with familial early-onset coronary artery disease. *PLoS Genet*. 2006;2:e139.
47. Broadbent H.M., Peden J.F., Lorkowski S., Goel A., Ongen H., Green F., Clarke R., Collins R., Franzosi M.G., Tognoni G., Sedorf U., Rust S., Eriksson P., Hamsten A., Farrall M., Watkins H., PROCARDIS consortium. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet*. 2008;17:806–814.

48. Schiffman D., Rowland C.M., Louie J.Z., Luke M.M., Bare L.A., Bolonick J.I., Young B.A., Catanese J.J., Stiggins C.F., Pullinger C.R., Topol E.J., Malloy M.J., Kane J.P., Ellis S.G., Devlin J.J. Gene variants of VAMP8 and HNRPUL1 are associated with early-onset myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1613–1618.
49. Iakoubova O.A., Tong C.H., Rowland C.M., Kirchgessner T.G., Young B.A., Arellano A.R., Schiffman D., Sabatine M.S., Campos H., Packard C.J., Pfeffer M.A., White T.J., Braunwald E., Shepherd J., Devlin J.J., Sacks F.M. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in 2 prospective trials: the CARE and WOSCOPS trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:435–44.

Авторы

<i>НЕУДАХИН Евгений Васильевич</i>	Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник группы сосудистой патологии, детского атеросклероза и нейросоматики 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>КОЖАНОВА Татьяна Викторовна</i>	Кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы генетических исследований, врач лабораторный генетик, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119620, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (926) 658-06-51. E-mail: vkozhanov@bk.ru
<i>ЖИЛИНА Светлана Сергеевна</i>	Кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник группы генетических исследований, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119620, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-67. E-mail: szhylina@mail.ru
<i>МЕЩЕРЯКОВА Татьяна Ивановна</i>	Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник группы генетических исследований, врач-генетик, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119620, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-67. E-mail: ivanovna-76@mail.ru
<i>АБРАМОВ Александр Андреевич</i>	Научный сотрудник группы генетических исследований, врач – лабораторный генетик, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119620, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-67. E-mail: arhelios@yandex.ru
<i>ЛУКАШ Елена Николаевна</i>	Врач – лабораторный генетик, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119620, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (499) 730-98-67. E-mail: citogenetic@yandex.ru
<i>ПРИТЬКО Андрей Георгиевич</i>	Доктор медицинских наук, 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. Тел. +7 (495) 735-09-57

Притыко Д.А.¹, Сергеев Е.Ю.², Савлаев К.Ф.¹, Тимохин Е.В.¹, Гусев Л.И.¹

СТИМУЛЯЦИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ

¹ ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф.Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

² ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Prityko D.A.¹, Serheenko E.Y.¹, Savlaev K.F.¹, Timokhin E.V.¹, Gusev L.I.¹

STIMULATION OF THE PHAGOCYtic ACTIVITY OF LEUKOCYTES AS A METHOD OF ORAL MUCOSITIS PREVENTION

¹ State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

² FGBOU Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of Russia. 1, Ostrovityanova st., Moscow, Russia, 117997.

Резюме

В статье представлен опыт клинического применения лазерной терапии в детской онкологии для профилактики и лечения осложнений химиотерапии, оральных мукозитов. Впервые в мире для этой цели применено неинвазивное лазерное освечивание крови на синокаротидную зону (проекцию общей сонной артерии симметрично) и подколенные ямки симметрично с целью стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов и эндотелиоцитов, вырабатывающих фактор роста кератиноцитов (ФРК). Ни у одного из 23 детей, прошедших курс лазерной терапии, осложнений не наблюдали: 6 детей с остеогенной саркомой в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 13,5 лет), 4 ребёнка с саркомой Юинга в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст 9 лет), 10 детей с опухолями центральной нервной системы в возрасте от 1,5 до 10 лет (средний возраст 5,2 года), 4 ребёнка с рабдомиосаркомой в возрасте 4 года (2) и 8 лет (2), и один ребёнок с опухолью Вилмса был в возрасте 6 лет.

Ключевые слова: детская онкология, оральные мукозиты, лазерное облучение крови.

Abstract

The article presents the experience of the clinical use of laser therapy in pediatric oncology for the prevention and treatment of complications of chemotherapy and oral mucositis. Non-invasive laser screening of blood to the synocarotid zone (projection of the common carotid artery symmetrically) and popliteal fossae symmetrically was used for this purpose for the first time in order to stimulate the phagocytic activity of leukocytes and endotheliocytes producing keratinocyte growth factor (KGF). None of the 23 children who underwent laser therapy had any complications: 6 children suffering from osteogenic sarcoma between the ages of 7 and 17 years (mean age 13.5 years), 4 children suffering from Ewing's sarcoma between the ages of 5 and 15 years (mean age 9 years), 10 children suffering from tumors of the central nervous system between the ages of 1.5 and 10 years (average age 5.2 years), 4 children suffering from rhabdomyosarcoma at the age of 4 years (2) and 8 years (2), and one child suffering from a tumor of Wilms was at the age of 6 years.

Key words: pediatric oncology, oral mucositis, laser irradiation of blood.

Оральные мукозиты (ОМ) – это эрозивно-язвенные поражения слизистой рта, глотки, пищевода и в целом желудочно-кишечного тракта у взрослых и детей, образующиеся в результате проведения противоопухолевой химиотерапии [5, 8].

Профилактикой и лечением ОМ, включая вопросы питания и борьбы с болевым синдромом больных, страдающих тяжёлой формой мукозита, вынуждены заниматься во всех детских онкологических клиниках мира, однако стандартные протоколы помощи при данном осложнении химиотерапии все еще не разработаны [9, 10].

На сегодняшний день при лечении и профилактики ОМ наиболее эффективна и экономична лазерная терапия [4].

До настоящего исследования в НПЦ специализированной медицинской помощи детям при проведении профилактических курсов лазерной терапии у 21% детей развился ОМ. Это ниже, чем в странах зарубежья: так, на фоне проведения профилактических курсов лазерной терапии в одном из исследований оральный мукозит развился в 40% случаев [7], в другом исследовании у 45% [6]. У белорусских онкологов 30% [1]. Поиск путей к снижению частоты развития ОМ при проведении химиотерапии привёл нас к исследованию эффективности стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов лазерным облучением крови.

Материалы и методы

Впервые, исходя из того факта, что повышение фагоцитарной активности лейкоцитов при лазерном облучении крови может препятствовать бурному развитию патогенной микрофлоры, даже при развитии лейкопении [3], мы решили проводить лазерное облучение крови у пациентов перед сеансами химиотерапии. Настоящее исследование направлено на разработку метода профилактики орального мукозита путём стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов и эндотелиоцитов лазерным облучением крови.

Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов является важнейшим фактором определения неспецифической резистентности организма. В нашем исследовании для определения состояния фагоцитарной активности лейкоцитов мы применяли методику с тест-объектом микрочастиц латекса. Идеальным вариантом являются частицы диаметром 4 мкм, т. к. их легче подсчитывать [2].

Нам не удалось найти латекс такого размера, и в нашем исследовании мы применяли частицы диаметром 1,8 мкм. Более мелкие частицы захватываются клетками фагоцитами в огромном количестве, что серьёзно затрудняет подсчёт.

Методика определения фагоцитарной активности лейкоцитов выглядит следующим образом. Гепаринизированная (50 ЕД/мл) кровь в количестве 0,05 мл инкубируется в конических пробирках при температуре 37 °С с 0,05 мл промытой суспензией латекса. Через 5 мин и через 1 час готовятся мазки, которые окрашивают по Романовскому – Гимзе. Затем подсчитывался фагоцитарный индекс (**ФИ**) – процент фагоцитирующих клеток из 100 клеток фагоцитов и фагоцитарное число (**ФЧ**) – среднее количество частиц, захваченных одной клеткой. К недостаткам метода можно отнести невозможность определения завершенности фагоцитоза, т. к. частицы латекса не перевариваются.

В настоящее исследование вошли 23 пациента. Шестеро детей с остеогенной саркомой были в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 13,5). Четверо детей – с саркомой Юинга в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст 9 лет). Больные с опухолями ЦНС были представлены 10 детьми в возрасте от 1,5 до 10 лет (средний возраст 5,2 года). Двое детей с рабдомиосаркомой в возрасте 8 и 4 года и один ребёнок с опухолью Вилмса был в возрасте 6 лет.

18 пациентам уже проводилась высокодозная полихимиотерапия (В-ПХТ), которая осложнялась развитием ОМ. 5 пациентам В-ПХТ до этого поступления ещё не проводилась.

Всем пациентам проводили чрескожное (надвенное) лазерное облучение крови (ЧЛОК) за 1–2–3 дня до начала химиотерапии. Облучение проводили отечественными импульсными лазерными аппаратами 1-го класса РИКТА-ЭСМИЛ 1А. Воздействие лазерным излучением на кровь осуществляли путем наложения излучателя на кожу над крупными сосудами: зоны сонных артерий и вен, кубитальных, подключичных или подколенных (рисунки 1 и 2).

Частота лазерного излучения 50 Гц, длительность сеанса для детей старшего возраста составляла 15 мин (облучение крови осуществлялось двумя терминалами-излучателями одновременно, т. е. общее время воздействия составляло 30 мин). Доза лазерного излучения за 1 мин составляла 0,006 Дж/см². Суммарная доза за сеанс составляла 0,18 Дж при площади светового пятна в 4 см², суммарная



Рис. 1. Проведение сеанса лазерной гемотерапии (ЛГТ) с установкой излучателей на подколенные ямки (ребёнку 7 лет)



Рис. 2. Проведение сеанса лазерной гемотерапии с установкой излучателей на зоны каротидных синусов

доза за сеанс составляла 0,045 Дж/см². Взрослым детям проводили от 1 до 3 таких сеансов, детям младшего возраста – 1–2 сеанса, причём общее время длительности процедуры сокращалось до 20 мин. Процедуры проводились в палатах больных. СанПиН от 18.05.2010 г. (пункт 10.10.6), допускает применение лазерных аппаратов 1-го класса в палатах больных.

Результаты и их обсуждение

У всех детей (n=23), которым проводилась стимуляция фагоцитарной активности лейкоцитов, ОМ не развился. Количество проводимых стимулирующих сеансов лазерного облучения крови в первую очередь зависело от исходного показателя фагоцитарной активности лейкоцитов. При высоких показателях количество стимулирующих сеансов может быть

ограничено 1-2 сеансами. И наоборот, при низких исходных показателях фагоцитарной активности, количество сеансов может быть увеличено. Т. к. сеансы проводятся 1 раз в день, в таких ситуациях процедуры могут быть растянуты на 3–4 дня. Суммарное время сеанса зависит от возраста. Детям до 10 лет он составлял 20 мин, детям старшего возраста – 30 мин.

Клинический пример 1

Ребёнок П., 14 лет, поступил в отделение детской онкологии с диагнозом: остеогенная саркома. В плане предоперационной подготовки ребёнок получал высокодозный метотрексат в дозе 12 000 мг/м², что составило 15 000 мг. Учитывая, что при первом введении метотрексата у ребёнка развился оральный мукозит 2 степени, до начала введения очередной дозы метотрексата ребёнку были проведены 3 сеанса лазерного облучения крови (лазерная гемотерапия (ЛГТ) с целью стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов. В приведенной ниже таблице 1 видно, что ЛГТ позволила увеличить процент активных фагоцитов, который сохранился вплоть до 10 дня. Оральный мукозит у ребёнка не развился.

Таблица 1. Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента П., 14 лет

Пациент	Количество сеансов ЛГТ	Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации			
			5'		60'	
			ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
П., 14 лет	3 По 30 мин	До лазерной терапии	24,00%	11,7	44,00%	16,6
		Сразу после 3 сеансов ЛГТ	68,00%	7,5	73,00%	13,9
		Через 10 дней после ЛГТ	74,00%	8,1	71,00%	10,1

Клинический пример 2

Ребёнок С., 7 лет, поступил 9.10.17 в отделение детской онкологии ННЦ для проведения программной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу SIOPLGG2010. Анамнез заболевания: болей с лета 2016 г., головные боли, снижение остроты зрения. При МРТ ЦНС от 06.05.17 – многоочаговая опухоль ХСО с распространением на ножки мозга, миндалины и базальные ядра с 2 сторон, зрительные нервы. Смещение срединных структур на 9 мм влево. 23.05.17 – частичное удаление опухоли (биопсия) – диагноз: фибриллярная астроцитома (глиома низкой степени злокачественности). Клинический диагноз: С 71.8 Глиома низкой степени злокачественности хиазмально-селлярной области, интракраниальных отделов зрительных нервов, подкорковых структур, височной области и островковой области слева. Состояние после частичной резекции опухоли. Продолженный рост опухоли. Состояние после выполнения вентрикуло-перитонеального шунтирования, состояние на момент проведения этапа программной цикловой ПХТ по протоколу SIOPLGG-2010, кл. гр. 2. Выраженный эффект. Осложнения основного диагноза: G81.1 левосторонний гемипарез. Н 47.2 органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. Н 50.0 косоглазие содружественное сходящееся. Н 55 нистагм горизонтальный. К 71.9 гепатологическая токсичность 1 степени. Сопутствующий диагноз: В 18.2 вирусный гепатит С.

12.10.17 – проведена хирургическая операция-Имплантиция вентрикуло-перитонеального шунта MiethkeproGAV(5) + ShuntAssistant с эндоскопической установкой вентрикулярного катетера. Эндоскопическая септостомия. С 01.11.17 ребёнок начал получать программную цикловую ПХТ по протоколу SIOPLGG-2010. Лечение переносил с гепатологической токсичностью 1 степени, с винкристиновой нейропатией 2 степени.

Перед 13 недель программной цикловой ПХТ ребёнку было проведено исследование фагоцитарной активности лейкоцитов (табл. 2). Учитывая низкие показатели фагоцитарной активности, была начата её стимуляция лазерным облучением крови.

Как видно из таблицы 2, сразу после проведенной стимуляции фагоцитоза фагоцитарный индекс возрос почти в 2 раза, а фагоцитарное число в 1,5 раза. Химиотерапию ребёнок перенёс удовлетворительно. Оральный мукозит не развился. Отмечено увеличение фагоцитарного числа даже после окончания курса химиотерапии.

Перед очередным курсом ПХТ ребёнку было проведено только 2 сеанса лазерной гемотерапии. Это связано с тем, что показатели фагоцитарной активности до лазерной терапии были высокими. На хорошем уровне эти показатели остались и после проведенной ПХТ (табл. 3), которую ребёнок перенёс хорошо. Оральный мукозит не развился.

Перед следующим курсом ПХТ мы успели провести только один сеанс ЛГТ. Рано утром была взя-

Таблица 2. Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента С., 7 лет (первое исследование)

Пациент	Количество сеансов ЛГТ	Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации			
			5'		60'	
			ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
С., 7 лет	4 По 20 мин	До ЛГТ	4%	3,5	24%	10,4
		На 2 день после ЛГТ	16%	11,8	44%	15,3
		На 5 день после ЛГТ	18%	10,6	54%	14,1
		На 9 день после ЛГТ	20%	7,8	30%	16,9

Таблица 3. Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента С., 7 лет (второе исследование)

Пациент	Количество сеансов ЛГТ	Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации			
			5'		60'	
			ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
С., 7 лет	2 По 20 мин	До ЛГТ	18%	6	78%	12,8
		На 8 день после ЛГТ	12%	8,8	74%	16,9

та кровь на определение фагоцитарной активности. Учитывая, что показатели активности были низкими, в этот же день была проведена стимуляция фагоцитарной активности, и в этот же день была начата ПХТ.

В мазке, сделанном после 5 минут инкубации крови в термостате, фагоцитоз отсутствовал. Через час инкубации, в мазке отмечена крайне низкая фагоцитарная активность. В данном случае мы ограничились одним сеансом ЛГТ, но провели его за 30 мин. Сразу после сеанса ЛГТ была взята кровь на исследование. Как видно из данного примера, стимуляция фагоцитоза резко увеличивается сразу после лазерного облучения крови (табл. 4).

Химиотерапию ребёнок перенёс удовлетворительно. Оральный мукозит не развился.

В общей сложности в группе, состоящей из 23 пациентов, было проведено 47 сеансов лазерной гемотерапии. Ни в одном из случаев ОМ после стимуляции фагоцитарной активности не развился и ни в одном случае у пациентов, которым проводилась стимуляция фагоцитарной активности, не было зафиксировано каких-либо осложнений.

Проведенное исследование доказало высокую эффективность и безопасность лазерного облучения крови, проводимого с целью стимуляции фагоцитарной активности, направленной на профилактику ОМ. Полученные результаты дали основание к подаче заявки на патент «Способ профилактики и лечения орального мукозита у детей» (№ 2018112705 от 10.04.2018 г.).

Следует обратить внимание и на наличие противопоказаний. Одному пациенту мы не смогли провести лазерное облучение крови из-за низкого содержания тромбоцитов ($tr - 52\ 000$). Дело в том, что при лазерном облучении крови выделение гепарина тучными клетками ведет к разжижению крови, и при низких тромбоцитах может возникнуть кровотечение, которое порой бывает трудно остановить [3].

Заключение

Проведенные профилактические курсы лазерной гемотерапии не дали развиваться оральному мукозиту, тем самым предупредив затраты на содержание пациентов в стационаре на период лечения ОМ.

Сравнивая результаты эффективности профилактики оральных мукозитов методом чрескожного лазерного облучения слизистой оболочки ротовой полости и методом стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов и эндотелиоцитов путём чрескожного облучения крови, наглядно видно преимущество последнего метода. Исходя из всего вышеизложенного, мы предлагаем методику профилактики орального мукозита, которая должна включать следующие мероприятия:

1. Сразу при поступлении ребёнок осматривается стоматологом и при необходимости проводится санация ротовой полости.
2. В отделении вместе с другими анализами крови берётся кровь на определение фагоцитарной активности. Исходя из полученных данных, определяется доза лазерного облучения крови и проводится стимуляция фагоцитарной активности.
3. В случае низкой фагоцитарной активности фагоцитов даже после её стимуляции ребёнку проводятся профилактические сеансы лазерной терапии, а при высокодозной ПХТ можно добавить и медикаментозную деконтаминацию слизистой полости рта.

Таким образом, анализ крови на фагоцитарную активность лейкоцитов дает возможность определить фактическую готовность организма к противостоянию инфекциям. Если ранее развитие ОМ предсказать было невозможно, то с внедрением методики определения фагоцитарной активности лейкоцитов, вероятность такого прогноза существенно возрастает. Таким образом, все полученные нами результаты стали возможны только при внедрении в практику анализа определения фагоцитарной активности лейкоцитов и стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов и эндотелиоцитов лазерным облучением крови.

Таблица 4. Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента С., 7 лет (третье исследование)

Пациент	Количество сеансов ЛГТ	Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации			
			5'		60'	
			ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
С., 7 лет	1	13.04.18	Фагоцитоза нет		20%	3,4
	30 мин	13.04.18	8%	12,2	44%	14,5
		16.04.18	64%	12,2	100%	13,7

Литература

1. Борис С.П., Попруженко Т.В., Красько О.В., Мостовников А.В., Карась О.В. Фотобиомодуляция тканей полости рта в профилактике и лечении мукозита, вызванного полихимиотерапией у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – Т.15. № 3. – С. 29–33.
2. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лабораторное дело, 1991. – № 2. С. 19–20.
3. Москвин С.В., Буйлин В.А. Основы лазерной терапии. – М. – Тверь, ООО Издат. «Триада», 2006. – 256 с.
4. Притыко Д.А., Сергеев Е.Ю., Иванова Н.М., Тимохин Е.В. Лазерная терапия при лечении осложнений химиотерапии в детской онкологии // Лазерная медицина. 2017. Т. 21 (3). С. 8–12.
5. Al-Dasooqi N., Sonis S.T., Bowen J.M. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. Support Care Cancer. 2013;21:3233–41. doi:10.1007/s00520-013-1900-x.
6. Cruz L.B., Ribeiro A.S., Rech A., Rosa L.G., Castro C.G. Jr., Brunetto A.L. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy // *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Apr;48(4):435–40.
7. De Castro J.F., Abreu E.G., Correia A.V., da Mota Vasconcelos Brasil C., da Cruz Perez D.E., de Paula Ramos Pedrosa F. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // *Photomed Laser Surg*. 2013 Dec;31(12):613-8. doi: 10.1089/pho.2012.3327. Epub 2013 Nov. 21.
8. Ethier M.C., Regier D.A., Tomlinson D. Perspectives toward oral mucositis prevention from parents and health care professionals in pediatric cancer // *Support Care Cancer* 2012;20:1771–7. doi:10.1007/s00520-011-1274-x.
9. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. GRADE: going from evidence to recommendations. // *BMJ* 2008;336:1049–51. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.
10. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
11. Lee G., Ikeda R.M., Dwyer R.M., Hussein H., Dietrich P., Mason D.T. Feasibility of intravascular laser irradiation for in vivo visualization and therapy of cardiocirculatory diseases. *Am Heart J*. 1982;103:1076–1077.

Авторы

<i>ПРИТЫКО Денис Андреевич</i>	Зам. директора, к.м.н., ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. E-mail: denys.05@mail.ru
<i>СЕРГЕЕНКО Елена Юрьевна</i>	Зав. кафедрой физиотерапии, д.м.н., профессор. ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: elenarsmu@mail.ru
<i>САВЛАЕВ Казбек Фидарович</i>	Детский онколог-хирург, к.м.н., с.н.с. научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38
<i>ТИМОХИН Евгений Валерьевич</i>	Врач-физиотерапевт, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38
<i>ГУСЕВ Леонид Иванович</i>	Врач-физиотерапевт, д.м.н., ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38, e-mail: lig46@mail.ru. Тел.: +7 (903) 758-57-13

Сергеенко Е.Ю.^{1,2}, Глубоков Ф.В.¹, Притыко Д.А.², Аббасова А.А.², Гусев Л.И.²

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ У ДЕТЕЙ

¹ ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ России.

² ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

Sergeenko E.Yu.^{1,2}, Glubokov F.V.¹, Prityko D.A.², Abbasova A.A.², Gusev L.I.²

RESEARCH METHODS OF EFFICIENCY EVALUATION OF LASER IRRADIATION OF BLOOD IN PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN CHILDREN

¹ State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of the Russian Federation.

² State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

Резюме

В статье представлен первый опыт оценки эффективности лазерного освечивания крови (ЛОК), проводимого с целью профилактики орального мукозита (ОМ). Применялись методы: УЗИ цветное доплеровское картирование (ЦДК) сосудов щеки и лазерная доплеровская флуометрия (ЛДФ). Исследование проводилось до и после ЛОК. Во всех случаях (УЗИ ЦДК – 3 детей) отмечена эффективность ЛОК в виде улучшения микроциркуляции, расширения сосудов в исследуемой области и увеличения скорости кровотока. Данные ЛДФ (4 детей) свидетельствуют об усилении перфузии по гиперемическому типу характеризующийся усилением притока крови в микроциркуляторное русло, значительным повышением числа функционирующих капилляров, расширением микрососудов. Полученные данные доказывают эффективность ЛОК в плане стимуляции эндотелиоцитов, вырабатывающих фактор роста кератиноцитов, предохраняющих развитие ОМ при проведении химиотерапии.

Ключевые слова: детская онкология, оральный мукозит, лазерное облучение крови, УЗИ ЦДК, ЛДФ.

Abstract

The article presents the first attempt to estimate the efficiency of laser blood illumination (LBI) conducted to prevent oral mucositis (OM). Methods applied: Color Doppler imaging (CDI) ultrasound investigation of cheek vessels and laser Doppler flowmetry (LDF). The research was conducted before and after LBI. In each case (CDI ultrasound investigation – 3 children) was recorded the effectiveness of LBI as improvement of microcirculation, vascular distention in the area investigated and blood flow increase. LDF data (4 children) shows perfusion intensification as for hyperemic type characterized by the growth of blood flow into microvasculature, a significant increase in the number of functional capillaries, microcirculation vessels distention. The data received prove the efficiency of LBI regarding endotheliocyte stimulation which produces keratinocyte growth-stimulating factor, preventing the development of OM during chemotherapy.

Key words: pediatric oncology, oral mucositis, laser irradiation of blood, CDI ultrasound investigation, LDF.

Введение

Исследования патогенеза оральных мукозитов (ОМ) выявили, что в основе его развития лежит гибель подслизистых эндотелиоцитов, что ведёт к нарушению развития эпителия и приводит к его истончению и образованию язв, на которых развиваются колонии патогенных микроорганизмов [1, 2].

Отечественные исследования доказали что лазерное облучение крови (ЛОК) ведёт к стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов и нормализации микроциркуляции. Повышение фагоцитарной активности лейкоцитов при лазерном облучении крови может препятствовать бурному развитию патогенной микрофлоры, даже при развитии лейкопении. Также ЛОК стимулирует макрофаги и эндотелиоциты к выделению оксида азота (NO). Длительный эффект вазодилатации под влиянием NO способствует улучшению доставки питательных веществ. ЛОК активизирует работу миоцитов и эндотелиоцитов, вырабатывающих фактор роста кератиноцитов (ФРК), а прямая диффузия ФРК из эндотелиоцитов определяет нормальное развитие эпителиального покрова слизистой ротовой полости.

Для оценки эффективности профилактических сеансов лазерной гемотерапии (ЛГ) применяются различные методики. Оценка стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов проводится по специальной методике [3]. В плане оценки эффективности ЛОК для нормализации микроциркуляции, а соответственно стимуляции эндотелиоцитов, наиболее эффективно применяются: УЗИ цветное доплеровское картирование (ЦДК) сосудов щеки до и после ЛОК и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ).

Материалы и методы. УЗИ ЦДК является самым быстрым и безболезненным способом проверки изменения сосудов при проведении ЛГ. Это неинвазивная методика исследования, которая осуществляется для визуализации анатомических особенностей сосудов области щёк до ЛОК. После проведения сеанса лазерной гемотерапии УЗИ ЦДК проводится повторно. В нашем исследовании УЗИ ЦДК магистральных сосудов щёчной области выполнялась на аппарате TOSHIBA Aplio 500 линейным датчиком 12 МГц, трём детям со злокачественными новообразованиями, которым проводилась химиотерапия. Обследование больных проводилось в положении лёжа на спине. Лицевую артерию инсонировали по краю нижней челюсти у передней глазницы, жевательной мышцы (рис. 1, 2).

Это исследование показывает, что после ЛОК отмечается расширение сосудов в исследуемой области, улучшается микроциркуляция.

Лазерная доплеровская флоуметрия успешно применяется при диагностике микроциркулярных изменений капиллярного кровотока при онкологических заболеваниях кожи, при оценке микрогемодинамики, и оценке эффективности проводимой терапии. Принцип лазерной флоуметрии основан на эффекте Доплера – отражении луча от движущихся частиц.

Основным показанием к применению ЛДФ является необходимость оценки системного состояния микроциркуляции у больных с поражением слизистой оболочки рта. Применение ЛДФ позволяет

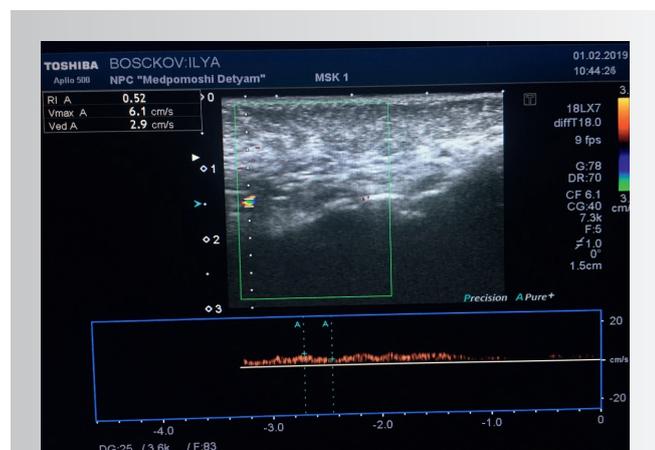


Рис 1. Лицевая артерия диаметром 1,7 мм, показатели кровотока до ЛОК: Vmax 5,7 см/сек., Vmin 0,8 см/сек., RI 0,7, PI 2,9, S/D 6

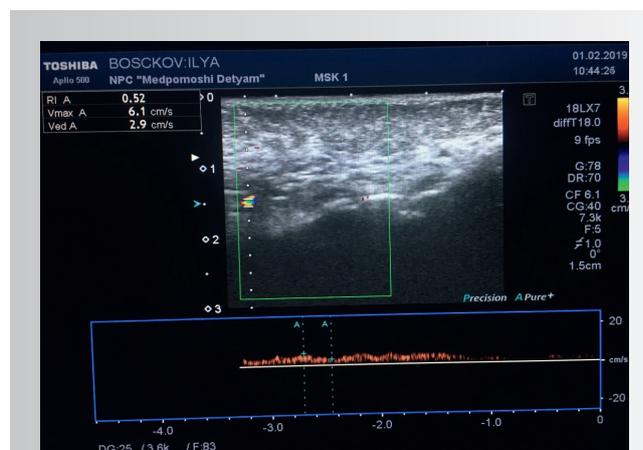


Рис 2. Лицевая артерия диаметром 1,9 мм. Показатели кровотока лицевой артерии после ЛОК: Vmax 7 см/сек., Vmin 0,9 см/сек., RI 0,77, PI 3, S/D 6,5

оценивать состояние и расстройства микроциркуляции крови и тем самым осуществлять объективный контроль над эффективностью проводимой лазерной гемотерапии.

В нашем исследовании мы применяли прибор «ЛАКК-М» – анализатор, изготавливаемый ООО НПП «ЛАЗМА». Метод ЛДФ основывается на оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов излучения. В качестве датчика в приборах ЛАКК применяется световой зонд, состоящий из трёх моноволокон. Одно волокно служит для доставки лазерного излучения от прибора к исследуемому объекту, а два других волокна являются приемниками для рассеянного в ткани лазерного излучения. Переменная составляющая отраженного сигнала определяется двумя факторами: концентрацией эритроцитов в зондируемом объеме и их скоростью.

В патентах США № 6322515, № 6939304, № 6908436 и в патенте РФ № 222065 раскрыт способ и устройство для оценки состояния эндотелия, путём неинвазивной оценки функции эндотелия с использованием фотоплетизмографического (ФПГ) сенсора. Величину прироста диаметров сосудов связывают с функционированием эндотелиальных клеток. Возрастная синтез оксида азота (NO), приводит к увеличению диаметра сосудов. При нарушении функции эндотелиальных клеток способность продуцировать оксид азота и другие соединения снижена. В нашем исследовании, нарушение функции эндотелия возникает при проведении высокодозной химиотерапии. При проведении лазерного облучения крови возрастает синтез NO, что является свидетельством стимуляции эндотелиальных клеток.

Методика исследования. Датчик аппарата прикрепляется к щеке при помощи лейкопластыря (рис. 3). После этого снимаются показания.

Методика исследования. При регистрации ЛДФ-граммы происходит вычисление:

- среднего показателя микроциркуляции кровотока, характеризующего перфузию тканей кровью;
- значение среднего квадратичного отклонения (Флакса), характеризующее колебания перфузии вследствие функционирования механизмов регуляции кровотока.

После оценивается частотная характеристика колебаний. Природа колебательных процессов в

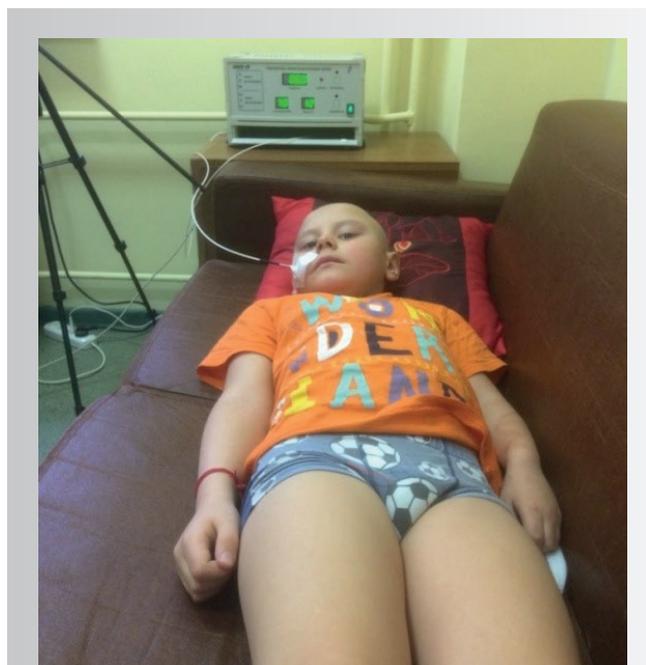


Рис 2. Лазерная доплеровская флоуметрия у пациента Б.

системе микроциркуляции (флаксмоций¹) достаточно сложна. На сегодняшний момент установлено, что спонтанные колебания кровотока в тканях во многом, хотя и не только, обусловлены вазомоциями.

Наилучшим образом периодичность коротких и длительных процессов, представленных в одной реализации выявляет вейвлет-преобразование². Наиболее значимыми в диагностическом плане являются:

- медленные волны флаксмоций в диапазоне частот 0,07–0,2 Гц (3–12 колеб./мин) – LF («low frequency»);
- быстрые волны флаксмоций в диапазоне частот 0,2–0,4 Гц (12–24 колеб./мин.) – HF («high frequency»);
- пульсовые волны флаксмоций в диапазоне частот 0,8–1,5 Гц (50–90 колеб./мин) – CF («cardio frequency»).

¹**Флаксмоции** – периодические изменения перфузии тканей кровью, которые происходят с различной амплитудой. Они отражают изменчивость и приспособляемость кровотока к меняющимся условиям гемодинамики и потребностям тканей в кислороде.

²**Вейвлет** (wavelet (англ.) – маленькая волна) – математические функции определенной формы, которые локальны во времени и по частоте и в ко-

торых все функции получают из одной базовой, изменяя её (сдвигая, растягивая).

Медленные волны флаксмоций по своей природе связаны с работой вазомоторов (гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене резистивных сосудов) и относятся к механизму активной модуляции кровотока в системе микроциркуляции со стороны путей притока крови. На активные модуляции тканевого кровотока посредством вазомоторного механизма накладываются аperiodические флаксмоции относительно большой амплитуды, отражающие влияния адренергического звена регуляции.

Быстрые (высокочастотные) волны колебаний обусловлены распространением в микрососуды со стороны путей оттока крови волн перепадов давления в венозной части кровеносного русла; они преимущественно связаны с дыхательными экскурсиями грудной клетки.

Природа пульсовых флаксмоций достаточно очевидна: они обусловлены изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах, вследствие перепадов систолического и диастолического давления.

Поскольку в системе кровообращения микроциркуляторное русло является связующим звеном между артериальными и венозными сосудами, то в силу этого, ритмы флуктуаций потока эритроцитов в тканях подвержены влияниям как со стороны путей притока – активные модуляции кровотока, так и со стороны путей оттока – пассивные модуляции флуктуаций. Активные модуляции находятся под контролем: как миогенного механизма, который в большей мере характеризуется периодичностью флаксмоций, так и нейрогенного механизмом, для которого характерны аperiodические констрикторные фазы.

Пассивные модуляции колебаний тканевого кровотока обусловлены распространением в микрососуды со стороны путей оттока крови волн перепадов

давления в венозной части кровеносного русла; они преимущественно связаны с дыхательными экскурсиями грудной клетки.

Результаты исследования

При УЗИ цветного доплеровского картирования (ЦДК) отмечено увеличение скорости кровотока после ЛОК, а также индекса Пурсело (отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к максимальной систолической скорости: $RI = (V_{ps} - V_d) / V_{ps}$). Зафиксировано увеличение индекса пульсации, отражающего упругоэластические свойства артерий – (индекс Гослинга – представляет собой отношение разности максимальных систолической и диастолической скоростей к средней скорости), что свидетельствует об эффективности ЛОК проводимое с целью профилактики ОМ.

При проведении лазерной доплеровской флоуметрии, интегральную характеристику соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока дает индекс флаксмоций (ИФМ), который определяется по соотношению амплитуд флуктуаций в физиологически значимых диапазонах частот, выявляемых при спектральном анализе ЛДФ-граммы:

$$ИФМ = ALF / (АНФ + АСФ), \text{ где}$$

ALF – максимальная амплитуда медленных волн флаксмоций,

АНФ – быстрых волн флаксмоций,

АСФ – пульсовых волн флаксмоций.

Этот индекс (ИФМ) характеризует эффективность регуляции модуляций в системе микроциркуляции. В результате регистрации ЛДФ-грамм пациента Б. и последующей её обработки были получены данные, приведённые в таблице 1.

Во время и после облучения регистрируется увеличение средней величины показателя микроциркуляции, что свидетельствует о повышении перфузии (график 1). При этом наблюдается понижение

Таблица 1. Результаты ЛДФ-грамм пациента Б.

	До ЛОК	Во время ЛОК	После ЛОК
Среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции	1,83	3,98	6,36
Флакс	0,65	0,56	0,66
Амплитуда LF	0,41	0,35	0,25
Амплитуда HF	0,41	0,33	0,62
Амплитуда CF	0,14	0,15	0,25
Индекс флаксмоций	0,75	0,73	0,29

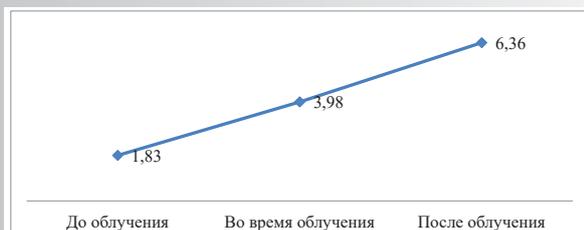


График 1. Среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции

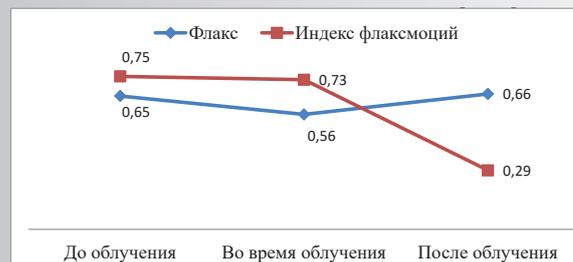


График 2. Изменения колебательных характеристик

амплитуды вазомоторных волн (LF), повышение амплитуд быстрых (HF) и пульсовых (CF) волн. Такое изменение соотношений колебательных волн приводит к снижению индекса флаксмоций (график 2). Показатель флакса при этом меняется незначительно. Данные изменения характерны для усиления перфузии по гиперемическому типу и характеризуется усилением притока крови в микроциркуляторное русло, значительным повышением числа функционирующих капилляров, расширением микрососудов.

Таким образом, УЗИ цветное доплеровское картирование сосудов щеки и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), проводимые до и после ЛОК достоверно свидетельствуют об объективности этих исследований в плане подтверждения эффективности ЛОК проводимого с целью расширения сосудов и стимуляции эндотелиоцитов, вырабатывающих фактор роста кератиноцитов.

Существенным преимуществом применяемых методик, учитывая, что они проводятся детям, является быстрота и безболезненность.

Литература

1. Paris F. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice / Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. // Science 2001;293: 293–297.
2. Weber J.B., Pinheiro A.L., de Oliveira M.G., Oliveira F.A., Ramalho L.M. Laser therapy improves healing of bone defects submitted to autologous bone graft. Photomed Laser Surg. 2006;24:38–44.
3. Москвин С.В., Притыко Д.А., Сергеев Е.Ю., Лукаш Е.Н., Гусев Л.И. Краткий обзор литературы и собственный клинический опыт профилактики оральных мукозитов у детей методами лазерной терапии // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 4. – С. 58–70. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16236.

Авторы

СЕРГЕЕНКО Елена Юрьевна	Зав. кафедрой физиотерапии, д.м.н., профессор. ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ России. E-mail: elenarsmu@mail.ru
ГЛУБОКОВ Филипп Владиславович	Ассистент кафедры физиотерапии. ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ России
ПРИТЫКО Денис Андреевич	Зам. директора, к.м.н., ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы. E-mail: denys.05@mail.ru
АББАСОВА Аида Аббасовна	Врач ультразвуковой диагностики. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы
ГУСЕВ Леонид Иванович	Врач-физиотерапевт, д.м.н., ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы. Тел. +7 (903) 758-57-13; e-mail: lig46@mail.ru

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ФОРМИРОВАНИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ГЕМИПАРЕЗОВ

ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

Sokolov P.L., Klimchuk O.V., Romanov P.A., Chebanenko N.V.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE BRAIN IN THE FORMATION OF PERINATAL HEMIPARESIS

State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

Резюме

Основным отличительным признаком гемипаретической формы церебральных параличей является их относительная онтогенетическая зрелость. Эта особенность, а также грубая очаговая симптоматика в виде гемипареза подразумевают сложность функциональных перестроек в процессе возрастной компенсации глубокого поражения головного мозга. Знание механизмов формирования морфологического дефекта и его функциональной компенсации предполагает расширение представлений о возможных путях и методах компенсации моторного дефицита у таких больных. В обзоре представлены современные данные о морфологических и функциональных изменениях в головном мозге при формировании перинатальных гемипарезов. Функциональный компонент рассмотрен на основе данных МРТ-исследований и прямого нейрофизиологического тестирования моторного тракта посредством диагностической транскраниальной стимуляции. Показана существенно возросшая информативность МРТ-исследований в функциональных форматах и влияние полученных данных по динамике на фоне лечения на формирование реабилитационных программ.

Ключевые слова: *церебральный паралич, гемипарез, МРТ, диагностическая транскраниальная стимуляция, реабилитация.*

Abstract

The main distinguishing feature of the hemiparetic form of cerebral palsy is their relative ontogenetic maturity. This feature, as well as coarse focal symptoms in the form of hemiparesis, imply the complexity of the functional rearrangements in the process of age compensation of deep brain damage. Knowledge of the mechanisms of formation of the morphological defect and its functional compensation suggests the expansion of ideas about the possible ways and methods of compensating for the motor deficit in such patients. The review presents current data on morphological and functional changes in the brain during the formation of perinatal hemiparesis. The functional component was reviewed on the basis of MRI data and direct neurophysiological testing of the motor tract through diagnostic transcranial stimulation. The significantly increased information content of MRI studies in functional formats and the effect of the obtained data on the dynamics of the background treatment on the formation of rehabilitation programs was shown.

Key words: *cerebral palsy, perinatal hemiparesis, MRI, functional MRI, diagnostical transcranial magnetic stimulation, rehabilitation.*

Как правило, у детей, рожденных преждевременно и страдающих ЦП, в анамнезе определяется наличие факторов риска развития заболевания [1] с повреждением головного мозга в результате воздействия гипоксических или инфекционных механизмов [2]. Порядка 40% детей с ЦП рождаются преждевременно [3, 4]. 10–15% детей, родившихся с очень низкой массой тела и 40–50% детей с экстремально низкой массой тела (до 1 кг), развивают ДЦП, а 25–50% развиваются с проблемами. У этих детей наиболее очевидна связь развития симптомкомплекса с фокальным или диффузным поражением белого вещества головного мозга, чаще – в виде перивентрикулярной лейкомаляции [5].

Значимое место при рассмотрении вопросов патогенеза гемипаретической формы ЦП занимает проблематика перинатального инсульта. Отмечается, что данная патология является основным механизмом поражения и ведущей причиной формирования пожизненной инвалидности.

Помимо артериального перинатального инсульта выделяют внутриутробный венозный инфаркт мозга [6], острые нарушения мозгового кровообращения, связанные с тромбозом прямого синуса (синус-тромбоз) [7].

Неонатальные гемorragии также рассматриваются в группе перинатальных инсультов [8]. Ишемический перинатальный инсульт может дебютировать остро, а может быть диагностирован ретроспективно [9].

Различие и разнообразие сосудистых расстройств, являющихся причиной развития перинатального инсульта, определяет совершенно различные клинические последствия эпизода: так, по данным Kirton и DeVeber, Lee и соавт., около 60% детей развивают клинику церебрального паралича, 30–60% страдают впоследствии эпилепсией, 25% – имеют той или иной степени выраженности задержки речевого развития и 25–30% – различного рода поведенческие расстройства [10, 11].

Формирование клинической картины симметричных спастических форм и гемипаретической во многом определяется степенью морфофункциональной зрелости головного мозга к моменту воздействия патогенного фактора, и гемипаретическая форма заболевания признается более «нейроонтогенетически зрелой». Это положение доказано исследованиями отечественных авторов. По данным

Ермолиной Ю.В. и соавт., гестационный возраст и вес при рождении у пациентов со спастическим тетрапарезом и спастической диплегией значительно меньше, чем у больных с гемипаретической формой ($p = 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно) [12].

Практически все рассмотренные механизмы патогенеза подразумевают под собой наличие значимых изменений структуры мозгового вещества. Поэтому многие национальные руководства рекомендуют выполнение МРТ головного мозга в качестве первого диагностического шага после сбора анамнеза и клинико-неврологического исследования. Выполнение МРТ возможно уже с периода новорожденности. Нейроанатомические МР-находки могут иметь значение как в диагностике ДЦП, так и в определении прогноза функциональных возможностей ребенка.

МРТ головного мозга позволяет определить локализацию и особенности поражения структур головного мозга у пациентов с ДЦП даже на ранних стадиях заболевания, а классификация Объединения по контролю ДЦП в Европе (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe, SCPE) помогает качественно оценить выявленные МРТ находки.

МРТ помогает установить срок возникновения повреждения, но не его конкретную причину.

Чувствительность метода МРТ при установлении диагноза ДЦП составляет 86–89%. Согласно рекомендациям Американской медицинской ассоциации (American Medical Association, AMA), для раннего и точного установления диагноза при подозрении ДЦП МР-исследование проводится с целью выявления нейроанатомических изменений в двигательных областях головного мозга. При этом МРТ позволяет определить такие изменения только в 80–90% случаев. Вместе с тем отсутствие нейроанатомических изменений в мозге ещё не исключает диагноза ДЦП, а наличие изменений не может автоматически свидетельствовать о наличии именно этого заболевания. Хорошо очерченные повреждения могут выявляться очень рано, в то же время оценка поражения белого вещества в ранние сроки может быть затруднительна в связи с быстрым ростом и миелинизацией проводящих путей. При отсутствии изменений на первоначально выполненной МРТ детям с сохраняющимся неврологическим дефицитом рекомендуют повторить нейровизуализационное исследование по достижению возраста 12–18 месяцев [13].

МРТ, бесспорно, является одним из ключевых методов обследования при ДЦП, но все же данный диагноз устанавливается по клинической картине. «Детский церебральный паралич» по-прежнему остается «собирательным» и, подчеркнем еще раз, клиническим диагнозом, для постановки которого достаточными, как правило, являются грамотно собранный анамнез, наличие у пациента одного или нескольких факторов риска и осложнений в перинатальном периоде, а также специфических прогрессирующих двигательных нарушений. В подобной ситуации проведение МРТ рекомендовано для уточнения локализации и характера повреждения головного мозга, но не является абсолютно необходимым в первые месяцы жизни ребенка.

Отсутствие МР-изменений не позволяет исключить диагноз ДЦП, если клинически он более чем вероятен. В этой ситуации дополнительную информацию могут предоставить более современные «тонкие» методы МР-диагностики, например функциональная МРТ и диффузионная тензорная визуализация (DTI) [14].

По данным «рутинных» исследований, у больных детскими церебральными параличами часто определяются признаки уменьшения объема больших полушарий мозга [15]. По данным Pueyo-Benito R и соавт., у пациентов со спастической диплегией и историей преждевременных родов в основном поражается перивентрикулярное белое вещество. При спастической тетраплегии наблюдаются диффузные подкорковые поражения и гипоплазия мозолистого тела. При гемиплегиях может наблюдаться поражение белого вещества, кортикальных и субкортикальных структур, в том числе – дисгенетического характера [16].

По изучении 122 случаев спастических форм церебрального паралича Kwong KL и соавт. пришли к выводу о зависимости клинического статуса и нейроимиджинговой картины от гестационного возраста к моменту родов. При спастической диплегии те или иные варианты перивентрикулярной лейкомаляции были отмечены в 66% случаев. У пациентов со спастической тетраплегией преобладали два МРТ-паттерна: врожденные аномалии головного мозга и признаки гестационно-зависимых его поражений (42 и 33%) соответственно. При гемипаретической форме отмечена неоднородность МРТ-картины. Выявлялись перивентрикулярная

лейкомаляция и постгеморрагическая порэнцефалия (чаще у родившихся недоношенных пациентов, но отмечены и в случаях родов в нормальном гестационном возрасте). Поражение базальных ганглиев, проявления лейкомаляции в подкорковой области, в том числе и мультикистозной, наблюдались только у пациентов, рожденных доношенными или близко к сроку [17].

При анализе данных исследования 130 пациентов с ЦП Kulak и соавт. выявили значительные структурные аномалии, «имеющие отношение к формированию ДЦП», у 124 (95,3%) пациентов. Перивентрикулярная лейкомаляция (PVL) обнаруживалась чаще у детей со спастической диплегией, чем у пациентов с тетраплегией или гемиплегией. Атрофия головного мозга чаще встречалась в тетраплегической группе по сравнению с пациентами с диплегией. Для детей с гемипаретической формой заболевания более характерными были порэнцефалические постгеморрагические кисты. Врожденные аномалии головного мозга проявились у 15 (10,7%) и были представлены шизенцефалией (5), агенезией мозолистого тела (4), полимикрогирией (2), голопрозенцефалией (2) и, в двух случаях, лиссенцефалией.

Касательно недоношенности как одного из ассоциированных патогенетических факторов, авторы указывают на факт малой его применимости к детям с пороками развития головного мозга (лишь трое из 15 таких детей в исследуемой группе были рождены преждевременно), что, по мнению авторов, «может указывать на протекание беременности этими плодами без эндогенных катастроф, запускающих механизм преждевременных родов» [18].

Результаты всех приведенных выше исследований не позволяют думать о безусловно определяющей роли именно латерализованного дефекта мозговой ткани в развитии гемипаретической формы церебрального паралича. Кроме того, Okumura и соавт. на материале МР-томограмм головного мозга 152 пациентов со сформировавшимися церебральными параличами, указывают на возможность развития гемипаретической формы ЦП и при двухстороннем морфологическом субстрате: из 26 пациентов с гемиплегией у семи наблюдалось двухстороннее поражение и 17 имели одностороннее [19].

Более глубоко вопрос латерализации морфологического дефекта мозговой ткани при гемипаретической форме ЦП был исследован Schack SM

и соавт. по данным диффузионно-взвешенной МРТ 46 пациентов детского возраста. Были выявлены зоны достоверного снижения фракционной анизотропии белого вещества в структурах кортикоспинального тракта пораженного полушария, сопряженные с функциональным дефицитом в пораженной верхней конечности. При этом у детей с билатеральными поражениями мозгового вещества такого рода изменения отмечались в обоих полушариях.

По-разному изменения формировались при лево- и правостороннем гемипарезах. В первом случае определялось снижение фракционной анизотропии в проекциях структур кортикоспинального тракта пораженного полушария. При парезах доминантной конечности у правшей функция ее коррелировала с показателями фракционной анизотропии в проекции задней таламической лучистости. Тем самым, морфологическим субстратом гемипаретической формы ЦП является сочетание диффузных и локальных изменений перивентрикулярного белого вещества и латерализованные изменения формируют очаговую составляющую клинической картины заболевания [20].

Н. Tsao и соавт., анализируя механизмы формирования сторонности при перинатальных гемипарезах на сорока клинических случаях по результатам рутинной и диффузионно-взвешенной МРТ, пришли к выводу о морфофункциональной близости процессов формирования симметричных и асимметричных форм перинатальных параличей. У 17 детей (42,5%) с врожденным гемипарезом наблюдались двусторонние поражения на структурной МРТ, при этом отмечена асимметрия кортикоспинальных проекций контралатерального парезу полушария у детей с ЦП. Кроме того, наблюдались признаки дефекта проекций не только моторной, но и сенсорной коры и *precuneus* также в контралатеральном полушарии. Эти изменения были характерны как для случаев с односторонним поражением мозговых структур, так и для случаев с поражением двусторонним [21].

Сходные данные получены в исследованиях Kuczynski АМ и соавт., согласно которым «не затронутая» парезом, здоровая, конечность часто имеет признаки моторного дефицита [22].

У пациентов с тяжелыми проявлениями гемипаретической формы детского церебрального парали-

ча ипсилатеральные кортикоспинальные проекции в коре непораженного полушария гипертрофированы, наряду с чем на МРТ определяется гипертрофия кортикоспинального тракта, исходящего из непораженного полушария [23].

Переход к функциональным методикам нейромиджинга существенно дополняет данные по функциональным аспектам формирования перинатальных параличей, полученные нейрофизиологически. Пик этих исследований с наиболее значимыми результатами пришелся на конец XX и первое десятилетие XXI вв. Основной методикой, использовавшейся для таких исследований, была диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция. Чисто «описательные» работы начального периода изучения позволили определить снижение амплитуды вызванного моторного ответа и увеличение его латенции как основные маркеры пареза. При исследовании гемипаретической формы церебральных параличей эти показатели были изменены на стороне гемипареза у каждого второго пациента [24]. Эти данные можно прочесть двояко: с одной стороны, у каждого второго пациента изменение показателей было, с другой – у каждого второго они не были изменены.

Кроме того, указывается на возможность получения ВМО, гомолатерального стимулируемому полушарию, в норме до 10-летнего возраста. Тем самым генерацию гомолатерального ВМО можно рассматривать как признак дизонтогенеза моторного анализатора. При этом, как показали дальнейшие исследования, генез гомолатерального, или – ипсилатерального, вызванного моторного ответа, может быть двояким. Во-первых, он является результатом иррадиации моторного импульса по поперечным межполушарным коллекторам, прежде всего – мозолистому телу. В норме транскаллозальная иррадиация эффективно тормозится. При детских церебральных параличах этот эффект существенно страдает. Во-вторых, результатом перемещения в ипсилатеральную кору зоны моторного представительства.

Снижение эффективности угнетения трансполушарной иррадиации моторных стимулов при кортикальной стимуляции отмечено не только у больных с гемипарезами, но и у пациентов, страдающих симметричными спастическими поражениями [25].

Полученные данные позволяют использовать положение об угнетении иррадиации импульсов по поперечным транскортикальным связям в составе мозолистого тела уже не только в качестве теоретических размышлений. Интересным является тот факт, что при нейроимиджинговых исследованиях больных детскими церебральными параличами отмечена достоверно меньшая площадь поверхности *corpus callosum* в сравнении с группой контроля, состоявшей из здоровых детей [26].

Позволили предположить нарушение структуры мозолистого тела и электроэнцефалографические исследования [27].

Как мы уже указывали, вторым механизмом формирования ипсилатерального моторного ответа объективно признан компенсаторный, связанный с серьезными функциональными перестройками моторной коры, прежде всего – формированием ипсилатеральных зон моторного представительства.

Исследование функциональных кортикоспинальных проекций у детей с гемипаретической формой ДЦП показало, что у трети пациентов при стимуляции непораженного полушария возможно зарегистрировать нормальный ВМО с короткой латенцией [28]. У большинства больных гемипаретической формой ДЦП при стимуляции непораженного полушария наряду с контралатеральным выявлялся и ипсилатеральный ВМО.

При симметричных формах церебральных параличей сочетание первого и второго механизмов (ипсилатерального моторного представительства наряду со слабостью механизмов торможения транскаллозальной иррадиации) создаёт условия для формирования такого клинического феномена, как синкинезия. Причем синкинезии различной выраженности имеют и различные нейрофизиологические паттерны. При фокальной транскраниальной магнитной стимуляции непораженной коры у пациентов с зеркальными синкинезиями и выраженным гемипарезом выявляются билатеральные вызванные моторные ответы с близкими латенциями. У больных с тяжелым гемипарезом и синкинезиями регистрируются ипсилатеральные вызванные моторные ответы с увеличенной латенцией. У пациентов с гемипарезом средней выраженности и отсутствием синкинетической активности ипсилатеральный ВМО не регистрируется вовсе [29]. Связь факта формирования ипсилатеральных про-

екций с наиболее глубоким моторным дефицитом была еще раз подтверждена более чем через десять лет: дети с сохранными контралатеральными проекциями имели меньшую выраженность моторного дефицита, наличие ипсилатеральных проекций сопровождало его большую выраженность [30].

При латерализованных полушарных поражениях было показано, что поражение кортико-спинальных проекций верхней конечности с одной стороны индуцирует реорганизацию речевой зоны в контралатеральном полушарии. Эти зоны расположены в местах, сравнимых с ходом кортико-спинальных и кортико-нуклеарных проекций первичной моторной коры в перивентрикулярном белом веществе [31].

Интересные данные по роли коркового контроля в компенсации моторного дефицита при гемипаретической форме ЦП были представлены в 2013 г. Dinomais M и соавт. На функциональном МР-томографе было показано, что комбинация наблюдения за конгруэнтным движением рук одновременно с пассивным движением паретической руки рекрутирует больше моторных зон, то есть пассивное движение и наблюдение за действиями имеют общий характер активации зон моторного представительства [32].

При изменении морфологии мозга физиологические эффекты функциональных перестроек могут иметь и обратное развитие. Так, после гемисферэктомии наблюдалось восстановление коркового представительства у молодой девушки с правополушарным гемипарезом и эпилепсией [33].

Анализ приведенных данных позволяет констатировать, что на настоящий момент исследователям удалось выйти в изучении центральных расстройств движения на качественно новый морфофункциональный уровень в раскрытии нейроанатомических коррелятов сенсомоторного дефицита.

Тем не менее говорить о том, что нам понятны и известны все механизмы и формирования врожденного гемипареза и его компенсации, на сегодняшний день рано. В клинической практике часто встречаются случаи удивительно эффективной компенсации грубейших, казалось бы, структурных поражений головного мозга, которые подтверждают недостаточность наших знаний, с одной стороны, а с другой – делают научный поиск в этом направлении крайне необходимым.

Литература

1. Hong T., Paneth N. Maternal and infant thyroid disorders and cerebral palsy. *SeminPerinatol.* 2008;32:438–445.
2. Keogh J.M., Badawi N. The origins of cerebral palsy. *CurrOpin Neurol.* 2006;19:129–134.
3. Krageloh-Mann I., Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev.* 2009;31:537–544.
4. Kirby R.S., Wingate M.S., Van Naarden Braun K., Doernberg N.S., Arneson C.L., Benedict R.E., Mulvihill B., Durkin M.S., Fitzgerald R.T., Maenner M.J., Patz J.A., Yeargin-Allsopp M. Prevalence and functioning of children with cerebral palsy in four areas of the United States in 2006: a report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Res Dev Disabil.* 2011 Mar-Apr;32(2):462-9.
5. Rutherford M.A., Supramaniam V., Ederies A., Chew A., Bassi L., Groppo M., Anjari M., Counsell S., Ramenghi L.A. Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity. *Neuroradiology.* 2010; 52:505–521].
6. Kirton A., Deveber G., Pontigon A.M., Macgregor D., Shroff M. Presumed perinatal ischemic stroke: vascular classification predicts outcomes. *Ann. Neurol.* 2008;63:436–43.
7. DeVeber G., Andrew M., Adams C., Bjornson B., Booth F., Buckley D.J., Camfield C.S., David M., Humphreys P., Langevin P., MacDonald E.A., Gillett J., Meaney B., Shevell M., Sinclair D.B., Yager J. Cerebral sinovenous thrombosis in children. Canadian pediatric ischemic stroke study group. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:417–423.
8. Cole L., Dewey D., Letourneau N., Kaplan B.J., Chaput K., Gallagher C., Hodge J., Floer A., Kirton A. Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes Associated With Neonatal Hemorrhagic Stroke: A Population-Based Case-Control Study. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar 1;171(3):230–238.
9. Mineyko A., Kirton A., The black box of perinatal ischemic stroke pathogenesis. *J. Child Neurol.* 2011;26:1154–1162.
10. Kirton, A., deVeber, G., Life after perinatal stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2013;44:3265–3271.
11. Lee J., Croen L.A., Lindan C., Nash K.B., Yoshida C.K., Ferriero D.M., Barkovich A.J., Wu Y.W. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a populationbased study. *Ann. Neurol.* 2005;58:303–308.
12. Ермолина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М., Аникин А.В., Маслова О.И. Диффузионно-тензорная МРТ и трактография у больных детским церебральным параличом: оценка структурных повреждений проводящих путей. *Российский педиатрический журнал.* 2016. Т. 19. № 2. С. 68–74.
13. Белова А.Н., Шейко Г.Е., Клюев Е.А., Дунаев М.Г. Возможности магнитно-резонансной томографии головного мозга при детском церебральном параличе. *Возможности современной педиатрии.* 2018. Т. 17. № 4. С. 272–278.
14. Клочкова О.А., Намазова-Баранова Л.С. Комментарий к статье «Возможности магнитно-резонансной томографии головного мозга при детском церебральном параличе». *Вопросы современной педиатрии.* 2018. Т. 17. № 4. С. 280–281.
15. Norton J.A., Thompson A.K., Chan K.M., Wilman A., Stein R.B. Persistent mirror movements for over sixty years: the underlying mechanisms in a cerebral palsy patient. *Clin. Neurophysiol.* 2008 Jan;119(1):80–7.
16. Pueyo-Benito R., Vendrell-Gómez P., Bargalló-Alabart N., Mercader-Sobrequés J.M. Neuroimaging and cerebral palsy. *Rev.Neurol.* 2002 Sep;1–15;35(5):463–9.
17. Kwong K.L.I, Wong Y.C., Fong C.M., Wong S.N., So K.T. Magnetic resonance imaging in 122 children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Neurol.* 2004 Sep;31(3):172–6.
18. Kulak W.I, Sobaniec W., Gościk M., Oleński J., Okurowska-Zawada B. Clinical and neuroimaging profile of congenital brain malformations in children with spastic cerebral palsy. *AdvMedSci.* 2008;53(1):42–8.
19. Okumura A.I, Kato T., Kuno K., Hayakawa F., Watanabe K. MRI findings in patients with spastic cerebral palsy. II: Correlation with type of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997 Jun;39(6):369–72.
20. Scheck S.M., Fripp J., Reid L., Pannek K., Fiori S., Boyd R.N., Rose S.E.. Extent of altered white matter in unilateral and bilateral periventricular white matter lesions in children with unilateral cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2016 Aug;55:368–76.
21. Tsao H., Pannek K., Fiori S., Boyd R.N., Rose. Reduced integrity of sensorimotor projections traversing the posterior limb of the internal capsule in children with congenital hemiparesis. *Res Dev Disabil.* 2014 Feb;35(2):250–60.
22. Kuczynski A.M., Kirton A., Semrau J.A., Dukelow S.P. Bilateral reaching deficits after unilateral perinatal ischemic stroke: a population-based case-control study. *J Neuroeng Rehabil.* 2018 Aug 17;15(1):77.
23. Eyre J.A., Smith M., Dabydeen L., Clowry G.J., Petacchi E., Battini R., Guzzetta A., Cioni G. Is hemiplegic cerebral palsy equivalent to amblyopia of the corticospinal system? *AnnNeurol.* 2007 Nov;62(5):493–503.

24. *Velizarova R., Yotova R., Bojilova R., Tomov V.* Comparative study of the conduction velocity across the corticospinal tracts in children with different forms of cerebral palsy. *Brain & Development*, Sep., 1998, Vol. 20, No. 6.
25. *Heinen F., Kirschner J., Fietzek U., Glocker F.X., Mall V., Korinthenberg R.* Absence of transcranial inhibition in adolescents with diplegic cerebral palsy. *Muscle&Nerve*, 1999, Feb. 22(2):255–7.
26. *Kulak W., Sobaniec W., Kubas B., Walecki J.* Corpus callosum size in children with spastic cerebral palsy: relationship to clinical outcome. *J ChildNeurol*. 2007 Apr;22(4):371–4.
27. *Koeda T., Takeshita K., 1998179. Koeda T., Takeshita K.* Electroencephalographic coherence abnormalities in preterm diplegia. *Pediatr Neurol*. 1998 Jan. 18(1) 51–6.
28. *Carr L.J., Harrison L.M., Evans A.L., Stephens J.A.* Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy/ *Brain*. – 1993. – Oct;116(Pt 5):1223–47.
29. *Nezu A., Kimura S., Takeshita S., Tanaka M.* Functional recovery in hemiplegic cerebral palsy: ipsilateral electromyographic responses to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain & Development*, 21(1999),162–165.
30. *Holmström L., Vollmer B., Tedroff K., Islam M., Persson J.K., Kits A., Forsberg H., Eliasson A.C.* Hand function in relation to brain lesions and corticomotor-projection pattern in children with unilateral cerebral palsy. *DevMedChildNeurol*. 2010 Feb;52(2):145–52. Epub 2009 Oct 6.
31. *Staudt M., Ticini L.F., Grodd W., Krägeloh-Mann I., Karnath H.O.* Functional topography of early periventricular brain lesions in relation to cytoarchitectonic probabilistic maps. *Brain Lang*. 2008 Sep;106(3):177–83. Epub 2008 Feb 13.
32. *Dinomis M.I., Chinier E., Lignon G., Richard I., Ter-Minassian A., Tich S.N.* The effect of video-guidance on passive movement in patients with cerebral palsy: fMRI study. *ResDevDisabil*. 2013 Oct;34(10):3487–96.
33. *Pilato F., Dileone M., Capone F., Profice P., Caulo M., Battaglia D., Ranieri F., Oliviero A., Florio L., Graziano A., DiRocco C., Massimi L., DiLazzaro V.* Unaffected motor cortex remodeling after hemispherectomy in an epileptic cerebral palsy patient. A TMS and fMRI study. *Epilepsy Res*. 2009 Aug;85(2–3):243–51.

Авторы

<i>СОКОЛОВ Павел Леонидович</i>	Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Отдела Лучевой диагностики ГБУЗ Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени Н.В. Воино-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (985) 211-87-07. E-mail psok.sci@gmail.com. ORCID http://orcid.org/0000-0002-0625-1404
<i>КЛИМЧУК Олег Владимирович</i>	Кандидат медицинских наук, заведующий Отделом Лучевой диагностики ГБУЗ Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени Н.В. Воино-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (985) 211-87-07. E-mail klimcuko@mail.ru
<i>РОМАНОВ Павел Анатольевич</i>	Врач Отдела Лучевой диагностики ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени Н.В. Воино-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (906) 784-28-15. E-mail romanovp@yandex.ru
<i>ЧЕБАНЕНКО Наталья Владимировна</i>	Кандидат медицинских наук, заведующая отделением общей психоневрологии ГБУЗ Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени Н.В. Воино-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38. Тел. +7 (495) 735-09-57. E-mail npcprakt@mail.ru. ORCID http://orcid.org/0000-0002-8344-500X

Шароев Т.А.^{1,3}, Рохоев М.А.¹, Нишонов Д.К.¹, Климчук О.В.¹, Галибин И.Е.²

РЕЗЕКЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ПЕЧЕНИ У НОВОРОЖДЕННОГО ПО ПОВОДУ ОПУХОЛИ

¹ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы.

² Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы.

³ ФУВ Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.

Sharoyev T.A.^{1,3}, Rokhoyev M.A.¹, Klimchuk O.V.¹, Galibin I.E.²

RESECTION OF CENTRAL DIVISIONS OF THE NEWBORN'S LIVER IN CAUSE OF TUMOR

¹ Scientific-practical center of specialized medical care for children of Moscow's Health department.

² N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital № 13 of Moscow's Health department.

³ FCME Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky.

Резюме

Представлено наблюдение новорожденного, у которого при рождении диагностирована больших размеров опухоль центральных отделов печени. При обследовании, включающем следующие визуализирующие методы: ультразвуковая и компьютерная томографии, общая абдоминальная аортография, целиакография, гепатобластома. Выполнена резекция центральных отделов печени с использованием водоструйного диссектора. Осложнений не было во время операции и в послеоперационном периоде не зарегистрировано.

Ключевые слова: новорожденные, опухоли печени, хирургическое лечение, водоструйная диссекция.

Abstract

The observation of a newborn, who was diagnosed with a large tumor of the central parts of the liver at birth, is presented. The examination, including visual methods: ultrasound and computed tomography, general abdominal aortography, celiacography) hepatoblastoma. The resection of the central parts of the liver using a water-jet dissector was achieved. There were no complications during the operation and were not registered any in the postoperative period.

Key words: newborns, liver tumors, surgical treatment, water-jet dissection.

Опухоли печени представляют собой достаточно редкую патологию у детей возраста старше одного года.

Считается, что опухоли печени в детском возрасте (до 15 лет) наблюдаются до 4% всех злокачественных новообразований у детей, а у пациентов моложе 1 года они наблюдаются более чем в 6% среди общего числа злокачественных опухолей [1].

Между тем в онкопедиатрических отделениях, в которых занимаются лечением детей с данной тяжелой патологией, такие пациенты не являются редкостью. Особую группу представляет дети периода новорожденности, у которых опухоли печени были диагностированы в первые дни жизни. Это связано с необходимостью нахождения детей в специализированных отделениях, а порой и ре-

анимации для новорожденных, особенностями питания пациентов, наличие соответствующего штата специалистов (врачей неонатологов) и т. д.

Наиболее сложным этапом лечения больного опухолью печени является хирургическое вмешательство. Чаще всего речь идет об удалении сегментов или одной из долей печени. Такие операции нередко сопровождаются интра- и послеоперационными осложнениями.

Даже в специализированных онкологических отделениях, занимающихся хирургией печени, осложнения в послеоперационном периоде регистрируются у большого числа больных.

Так, Патютко Ю.И. сообщает, что после резекций печени, независимо от объема разного рода осложнения наблюдались у 191 больного, что составило 43% [2].

Наиболее тяжелым и опасным осложнением при операциях на печени является кровотечение. Особенно актуальна данная проблема при операциях на печени у новорожденных и маловесных детей, имеющих малый общий объем циркулирующей крови (до 300 мл). Вот почему операции на печени являются высокотехнологичными и требуют высококлассных специалистов – хирургов и анестезиологов, применения инновационных средств хирургии (аппаратов и приборов) инженерного сопровождения [3].

Еще более сложными представляются случаи, когда опухоль занимает центральные отделы печени и вероятность осложнений повышается. В таких ситуациях обсуждается вопрос о возможности выполнения операции – резекции центральных отделов печени.

Мальчик Л., родился доношенным от 2 беременности, вторых своевременных нормальных родов, от женщины 38 лет сотягощенным соматическим и гинекологическим анамнезом. Вес при рождении 3220 грамм, рост 53 см. Состояние при рождении оценивалось как средней степени тяжести, обусловленной дыхательной недостаточностью 1–2 степени, выраженным синдромом угнетения центральной нервной системы на фоне риска реализации внутриутробной инфекции. С рождения проводилась дополнительная дотация кислорода через палатку. Энтеральное кормление усваивал. 20.11.17 ребенок переведен в ОРИТ для

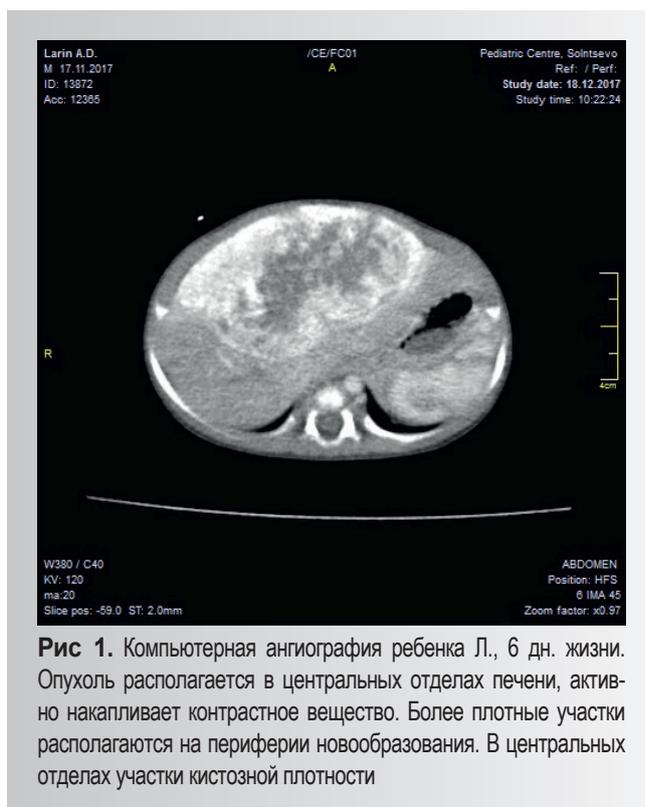


Рис 1. Компьютерная ангиография ребенка Л., 6 дн. жизни. Опухоль располагается в центральных отделах печени, активно накапливает контрастное вещество. Более плотные участки располагаются на периферии новообразования. В центральных отделах участки кистозной плотности

новорожденных детей ДГКБ им. З.А. Башляевой с диагнозом: аспирационная пневмония, церебральная ишемия легкой степени, острый период, синдром угнетения центральной нервной системы, конъюгационная желтуха. Ребенок получал антибактериальную, инфузионную (с парентеральным питанием) и посиндромную терапию.

При УЗИ органов брюшной полости 20.11.17: эхо-признаки объемного патологического образования печени (гепатобластома?).

По данным КТ брюшной полости 21.11.17: признаки объемного образования печени, опухоль (гепатобластома?).

Ребенок переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (НПЦ) для проведения специального (противоопухолевого) лечения в возрасте 6 дней жизни.

При осмотре живот увеличен в объеме (38,5 см) за счет объемного новообразования, при пальпации плотно-эластичной консистенции, выступающего на 7,5 см из-под края правой реберной дуги и на 5,0 см из-под края левой реберной дуги. В неврологи-

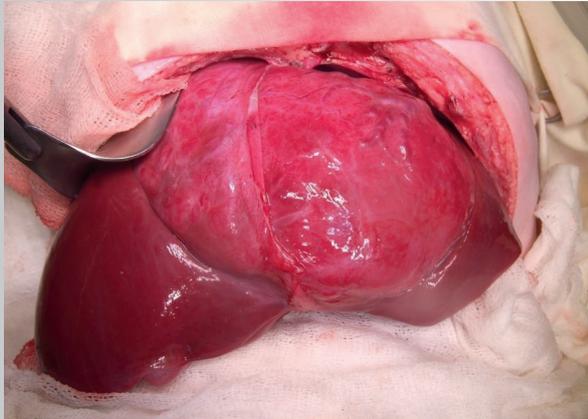


Рис 2. Этап операции. В рану выведена печень. В центральных отделах органа отчетливо определяется больших размеров опухоль, имеющая достаточно четкие границы (отмечены стрелками). Остаются интактными часть правой (часть 5, 6, 7 и часть 8 сегменты) и часть левой (2, 3 сегменты) долей

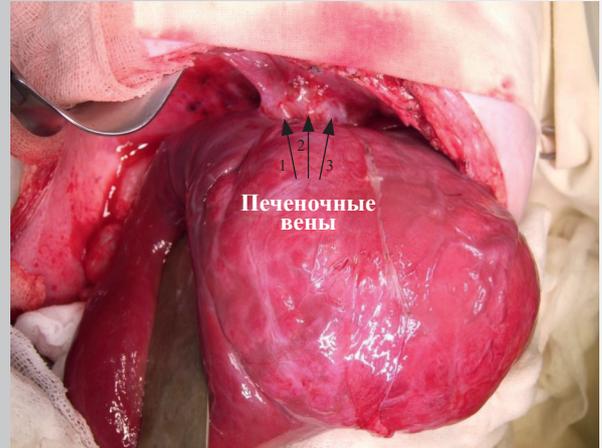


Рис 3. Этап операции. На рисунке представлены печеночные вены, по которым осуществляется отток от опухоли и здоровых отделов печени в нижнюю полую вену. 1 – правая, 2 – средняя и 3 – левая печеночные вены

ческом статусе сохраняется умеренная мышечная гипотония, гипорефлексия.

При компьютерной ангиографии отчетливо визуализируется опухоль больших размеров, активно накапливающая контраст, расположенная в центральных отделах печени (рис. 1).

Для решения вопроса о возможности выполнения хирургического вмешательства – резекции центральных отделов печени, решено произвести пациенту прямую ангио- и венографию. Для этого мальчик был переведен в ДКБ № 13 г. Москвы, где ему была выполнена общая абдоминальная ангиография, целиакография, мезетерикография и венография. По данным проведенного исследования получены данные, свидетельствующие об опухоли центральных отделов печени, более вероятно – злокачественной природы – гепатобластомы.

После обсуждения пациента на консилиуме врачей отделений неонатологии, онкологии, лучевой диагностики, анестезиологии и реаниматологии было принято решения о выполнении хирургического вмешательства в объеме:

- 1) лапароскопической ревизии печени с оценкой возможности резекции печени с опухолью;
- 2) в случае невозможности производства обширной операции ограничиться биопсией опухоли или конверсии в открытую операцию – резекции центральных отделов печени с опухолью.

Риск операции был оценен как чрезвычайно высокий, о чем родители ребенка были предупреждены и их согласие на операцию было получено.

21 декабря 2017 г. произведено хирургическое вмешательство. На первом этапе выполнена лапароскопическая ревизия печени. Установлено, что опухоль занимает центральные отделы. После оценки всех факторов решено перейти к открытой операции по удалению опухоли.

Хирургический доступ – двухподреберная лапаротомия. После рассечения связок печени орган выведен в рану. Опухоль занимает центральные отделы печени. Интактными остаются 2, 3 сегменты левой доли и часть 5-го, полностью 6, 7 и часть 8-го сегментов правой доли (рис. 2).

Выделены печеночные вены. Оценена возможность сохранения оттока крови от печени после резекции органа по правой и левой печеночным венам (рис. 3).

С помощью водоструйного диссектора ERBE Jet (компания ERBE Elektromedizin, Германия) произведено выделение опухоли из здоровой паренхимы печени. Операция сопровождалась постоянным ультразвуковым контролем (интраоперационная доплерография) для оценки краев резекции печени с точки зрения абластики и расположения основным ветвей сосудистой триады. Крупные сосудистые ветви выделены, перевязаны и пересечены (рис. 4).

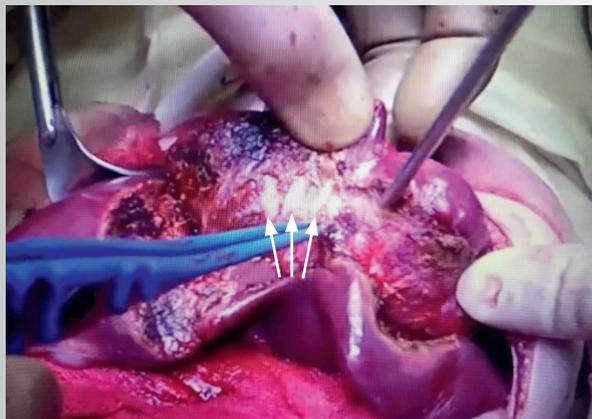


Рис 4. Этап операции. С помощью водоструйного диссектора ERBE Jet (компания ERBE Elektromedizin, Германия) выполняется резекция сегментов правой и левой долей печени в пределах границ свободных от опухоли, что было определено выполненной интраоперационной ультразвуковой доплерографией. В нижних отделах визуализируются крупные сосуды печени (отмечено стрелками)



Рис 5. Этап операции. Опухоль отделена от неповрежденных сегментов правой и левой долей печени. Тщательное и бережное выделение сосудов водоструйным диссектором позволяет избежать ранения магистральных сосудов органа.



Рис 6. Раневая поверхность печени после удаления опухоли центральных отделов. Паренхима оставшейся здоровой печени обработана методом аргоноплазменной коагуляции (Plasma Jet).

Опухоль полностью выделена из окружающей здоровой паренхимы печени и под контролем УЗИ доплерографии отсечена от основания печени над нижней полой веной (рис. 5).

Вид раневой поверхности печени после её обработки методом аргоноплазменной коагуляции представлен на рис. 6.

Сведения о ребенке и операции представлены ниже:

- *возраст пациента*..... 3 недели жизни
 - *вес ребенка*..... 3 кг 600 г
 - *объем циркулирующей крови*.....320,0 мл
 - *продолжительность операции*..... 4,5 часа
 - *кровопотеря*140,0 мл
 - *перелито эритромаcсы*100,0 мл
 - *максимальное падение Hb*
 - *во время операции* 86 г/л
 - *Hb к концу операции*110 г/л
 - *вес удаленной опухоли*..... 80 г (!)
- Течение послеоперационного периода без особенностей, без осложнений. Мальчик выписан 3 января 2018 г. домой в удовлетворительном состоянии.*
- Гистологическое заключение: доброкачественная опухоль – гемангиома.*

Ниже представлена динамика изменения веса печени в зависимости от возраста ребенка:

- *вес печени новорождённого составляет около 130 г;*
 - *к году вес увеличивается до 320 г;*
 - *к 3 годам – до 450 г;*
 - *к 10 годам – до 800 г;*
 - *к 16 годам – до 1250 г.*
- Вес печени удваивается к 8–10 месяцам и утраивается к 2–3 годам.*

Таким образом, для оценки возможности выполнения операции по поводу опухоли у новорожденных, расположенных в трудных анатомических зонах печени, необходимы:

- тщательная предоперационная подготовка, включающая использование адекватных методов визуализирующего обследования (компьютерная ангиография, прямая общая и селективная ангиография и венография использование современных компьютерных диагностических программ) с последующей оценкой рисков анестезии и оперативного вмешательства;
- окончательная оценка резектабельности проведением лапароскопической ревизии органов брюшной полости и печени (по возможности всех сегментов);
- использование во время операции современных диагностических и хирургических технологий, позволяющих визуализировать архитектуру сосудов печени, определить зону резекции с учетом абластики, минимизировать кровопотерю и предотвратить смертельно опасные осложнения (кровотечение, печеночная недостаточность);
- хирургическая бригада, имеющая опыт выполнения операций на печени.

Литература

1. Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста / АМН СССР – Монография. – М.: Медицина. – 1984. – С. 213.
2. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Монография. – Изд. «Практическая медицина». – 2005. – С. 159.
3. Шароев Т.А., Притыко А.Г. Водоструйная хирургия при операциях на печени / Российский вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии. – Т. 11. – № 4. – 2012. – С. 40.

Авторы

<i>ШАРОЕВ Тимур Ахмедович</i>	Доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела НПЦ специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы (НПЦ), профессор кафедры педиатрии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, детский онколог, хирург. Тел. +7 (903) 199-07-03. E-mail: timuronco@mail.ru
<i>РОХОЕВ Магомед Ахмадулаевич</i>	Научный сотрудник научного отдела НПЦ, детский онколог-хирург
<i>НИШОНОВ Дильмурот Кузибаевич</i>	Кандидат медицинских наук, детский онколог-хирург онкологического отделения НПЦ
<i>КЛИМЧУК Олег Владимирович</i>	Кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики НПЦ
<i>ГАЛИБИН Илья Евгеньевич</i>	Кандидат медицинских наук, заведующий отделением ангиографии ДКБ № 13 г. Москвы

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЙ АРИТМИИ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ГОЛЬДЕНХАРА

¹ ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

Ivanova S.V., Abdulaev A.K., Filizhanko T.V., Neudakhin E.V.

CLINICAL CASE OF LIFE-THREATENING ARRHYTHMIA IN A CHILD WITH GOLDENHAR SYNDROME

¹ State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasensky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

Резюме

В статье приводится описание клинического случая нарушения сердечного ритма – постоянно-возвратной желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолы у ребёнка с гемифациальной микросомией (синдром Гольденхара) в сочетании с мальформацией Денди – Уокера, внутренней сообщающейся гидроцефалией, состояние после многоэтапного оперативного лечения. Описана динамика развития желудочковой тахикардии на фоне проводимой антиаритмической терапии.

Ключевые слова: *желудочковая тахикардия, антиаритмическая терапия, синдром Гольденхара, мальформация Денди – Уокера*

Abstract

The article describes the clinical case of cardiac rhythm disturbances – chronic ventricular tachycardia, ventricular arrhythmia in a child with hemifacial microsomia (Goldenhar syndrome) along with Dandy – Walker malformation, ental communicating hydrocephalus, state after staged surgical treatment. The dynamics of the development of ventricular tachycardia on the background of the conducted antiarrhythmic therapy is described.

Key words: *ventricular tachycardia, antiarrhythmic therapy, Goldenhar syndrome, Dandy – Walker malformation*

В педиатрической популяции желудочковая тахикардия (ЖТ) является относительно редкой аритмией. Распространенность ее в детском возрасте не изучена. Среди всех аритмий у детей она встречается с частотой до 6%. Соотношение ЖТ с суправентрикулярной тахикардией составляет 1:70. Этиопатогенетические основы возникновения ЖТ у детей разнообразны. Прогноз во многом определяется наличием или отсутствием структурной патологии сердца. Желудочковые тахикардии могут возникать при врожденных пороках сердца, как у

неоперированных детей, так и в отдаленном периоде после хирургической коррекции. Тетрада Фалло, стеноз аорты, дефект межжелудочковой перегородки с выраженной легочной гипертензией (комплекс Эйзенменгера), транспозиция магистральных сосудов, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка наиболее часто сопряжены с возможностью развития ЖТ. Наряду с этим причинами развития желудочковой тахикардии могут быть кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная), травмы сердца

(Commotio Cordis, катетерные процедуры), опухоли сердца (например, рабдомиома). Сравнительно недавно выделена группа заболеваний, объединенных общим названием – «первичные электрические заболевания сердца». В группе экстракардиальных причин важное место занимают метаболические нарушения. Среди них гипо- и гиперкалиемия, ацидоз, гипоксия, гипо- и гипермагниемия и др. Ряд фармакологических препаратов, таких как дигиталис, кокаин, катехоламины, антибактериальные средства (эритромицин, триметоприм и др.), большинство антиаритмических препаратов (препараты IA, IC, III класса) также могут стать причиной развития жизнеопасных желудочковых аритмий. Гемодинамически стабильная ЖТ иногда протекает асимптоматически или с минимальными симптомами, такими как сердцебиение. Гемодинамически нестабильная ЖТ в некоторых случаях проявляется пресинкопальными и синкопальными состояниями, внезапным «сердечным арестом» или внезапной сердечной смертью [1].

В нейрохирургическое отделение НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ поступила девочка Даша В. 8 лет (04.08.2009 г. р.) для проведения оперативного лечения вывиха правого бедра. Из анамнеза известно, что ребенок от II беременности, I срочных родов. Вес/рост при рождении 2680 г./47 см, оценка по Апгар 7/8 баллов. В связи со множественными врожденными пороками развития она была обследована генетиком: установлен синдром Гольденхара (окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия). В возрасте 1 месяца диагностирован врожденный порок сердца – большой открытый артериальный проток (5,3 мм), гипоплазия дуги аорты с градиентом давления 12 мм рт ст., выраженная симметричная гипертрофия миокарда, расцененная как фетальный кардит. В 2 месяца в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова выполнено хирургическое лечение порока – перевязка ОАП. При дальнейшем обследовании диагностированы смешанная тугоухость IV степени справа и III степени слева; частичная атрофия зрительного нерва с обеих сторон, расходящееся косоглазие; нестабильность тазобедренных суставов. С 3 лет отмечен прогрессирующий рост головы, по данным МРТ – мальформация Денди – Уокера, внутренняя сообщающаяся гидроцефалия, по поводу которой неоднократно проводились хирургические корри-

гирующие операции: 04.10.12 – нейроэндоскопическая перфорация дна III желудочка и двусторонняя плексэктомия, 16.08.13 – имплантация вентрикулоперитонеального шунта, 29.07.14 – удаление ВПШ, имплантация наружного вентрикулярного дренажа; 12.08.14 – планировалось проведение вентрикуло-атриального шунтирования, однако во время анестезиологического обеспечения была отмечена брадикардия, фибрилляция желудочков, в связи с чем выполнена кардиоверсия с восстановлением синусового ритма; 21.08.14 – имплантация вентрикуло-атриального шунта, удаление НВД.

В марте 2016 г во время планового проведения холтеровского мониторирования впервые зафиксировано нарушение ритма в виде желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) и залпов желудочковой тахикардии. Девочка обследована в Детском центре нарушений сердечного ритма, где установлен диагноз постоянно-возвратной желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии (представленность желудочковой эктопии за сутки 21%). По данным ЭХО-КГ, определялись невыраженные признаки диастолической дисфункции I типа (возможно, за счет тахикардии), открытое овальное окно 2–2,5 мм с незначительным сбросом. Начата антиаритмическая терапия ритмонормом в дозе 10 мг/кг/сут. с выраженной положительной динамикой: при контрольном ХМ уменьшение представленности эктопической желудочковой активности с 21 до 0,2%. Кроме того, проведен курс нестероидной противовоспалительной терапии в связи с течением аутоиммунного воспалительного процесса (повышение титра АТ к АГ эндотелия и волокон проводящей системы сердца до 1:160). В сентябре 2016 г, по данным ХМ, в период сна зарегистрирована умеренная желудочковая эктопическая активность (9,3%), дозу препарата пришлось увеличить до 12,5 мг/кг/сут. с перераспределением в течение суток. В январе 2017 г. на фоне приема пропafenона в дозе 187,5 мг/сут. желудочковая эктопическая активность не зарегистрирована. В июне 2017 г. отмечалась незначительная отрицательная динамика в виде возобновления ЖЭС, рекомендовано продолжить терапию в прежнем объеме.

Во время настоящей госпитализации состояние ребенка средней степени тяжести, стабильное. Рост 102 см, вес 16 кг. Обращают на себя внимание задержка физического и психомоторного развития,

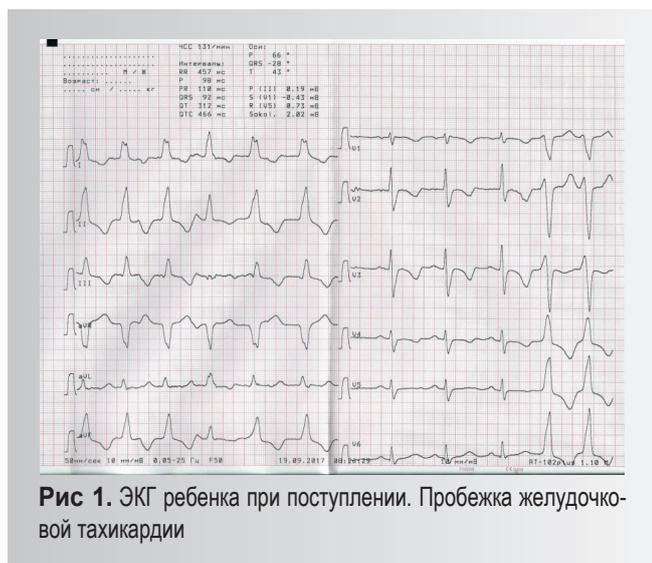


Рис 1. ЭКГ ребенка при поступлении. Пробежка желудочковой тахикардии

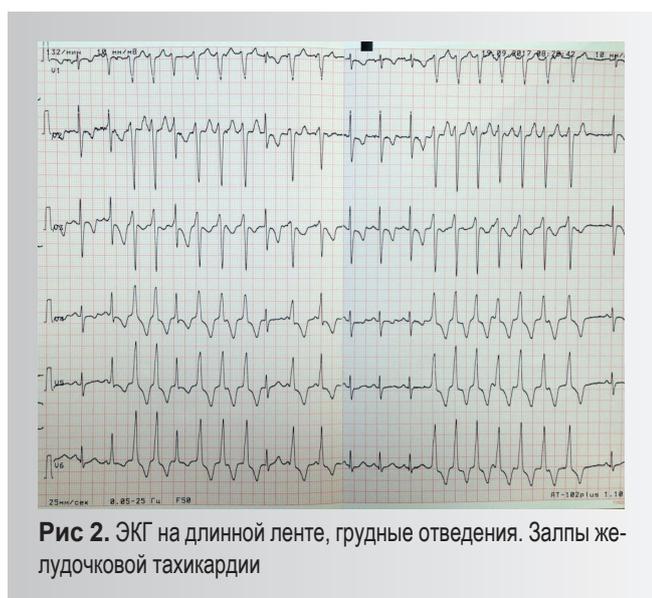


Рис 2. ЭКГ на длинной ленте, грудные отведения. Залпы желудочковой тахикардии

диспропорциональное телосложение за счет укорочения правой нижней конечности и деформации костно-мышечной системы. Девочка самостоятельно не передвигается. Опора на правую ногу нарушена за счет болевого синдрома в правом тазобедренном суставе. Определяются нейромышечный грудно-поясничный сколиоз III степени, сгибательно-приводящая контрактура правого тазобедренного сустава, эквино-вальгусная деформация стоп, деформация лицевого скелета и правой ушной раковины. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Видимых отеков, пастозности тканей нет. Катаральных явлений нет. Дыхание без участия вспо-

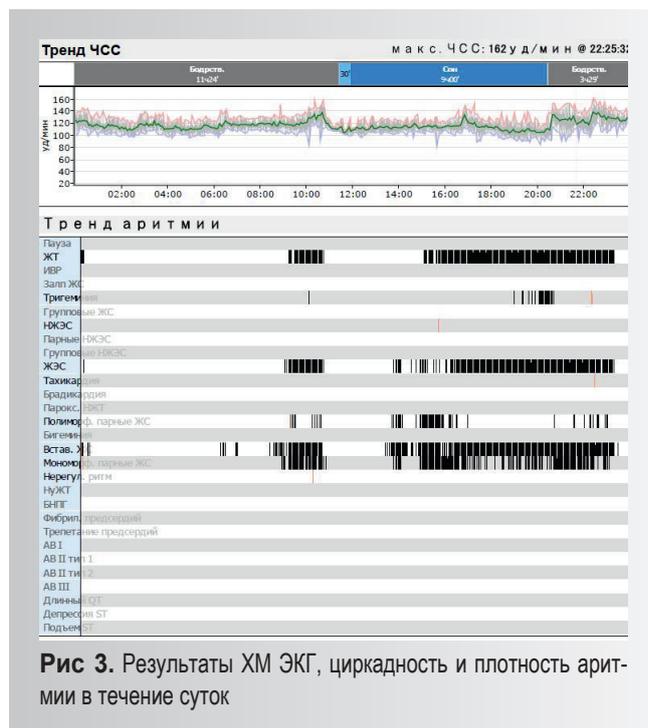


Рис 3. Результаты ХМ ЭКГ, циркадность и плотность аритмии в течение суток

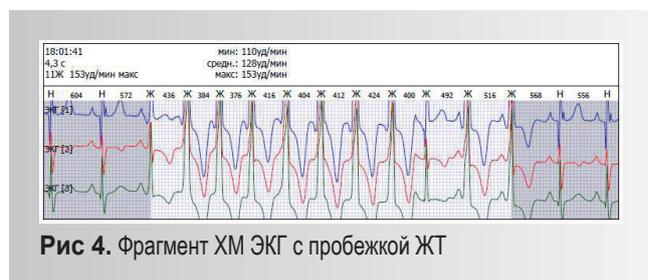


Рис 4. Фрагмент ХМ ЭКГ с пробежкой ЖТ

могательной дыхательной мускулатуры. Одышки в покое нет. В легких дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД 20 в мин. Перкуторно границы относительной сердечной тупости не расширены. Аускультативно сердечные тоны ясные, выраженная аритмия с эпизодами тахикардии до 160 уд/мин. Грубых органических шумов нет. АД на верхних конечностях 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий при пальпации, печень и селезенка не увеличены. Диурез адекватный водной нагрузке.

При проведении плановой ЭКГ (на фоне приема пропафенона) зарегистрированы пробежки желудочковой тахикардии (рис. 1, 2).

При ХМ ЭКГ была отмечена отрицательная динамика на фоне получаемой антиаритмической терапии: регистрируется тахикардия в течение суток, постоянно-возвратная желудочковая тахикар-

дия. Представленность аритмии увеличилась до 18,6% (рис. 3, 4).

По нашему мнению, подобное состояние сердечного ритма является противопоказанием для проведения планового оперативного лечения вывиха бедра, в связи с чем оно было отложено. Планируется повторная госпитализация в Детский центр нарушения сердечного ритма для коррекции антиаритмической терапии.

Синдром Гольденхара (гемифациальная микросомия) является редким наследственным заболеванием, характеризующимся значительным числом аномалий, которые возникают вследствие нарушения развития первой и второй жаберных дуг первого плоточного кармана, первой жаберной щели и зачатков височной кости. Клинически для гемифациальной микросомии характерны: недоразвитие тела и ветви нижней челюсти, гипоплазия скуловой кости и дуги, недоразвитие структур височно-нижнечелюстного сустава; нарушение размеров и положения глазницы; гипоплазия, аплазия ушной раковины, атрезия слухового прохода, поражение

лицевого нерва, гипоплазия мимических мышц; дефицит мягких тканей; макростомия; преддущные придатки и свищи; иногда сочетание с врожденной расщелиной губы и неба, эпибульбарным дермоидом, аномалией прикуса, адентией, нарушением структуры эмали и формы зубов, пороками развития опорно-двигательного аппарата, органов зрения и нервной системы, а также аномалиями мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта. Со стороны сердечно-сосудистой системы описаны случаи врожденных пороков сердца (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, открытый артериальный проток, коарктация аорты) [2]. Данных о жизнеугрожающих аритмиях у детей с синдромом Гольденхара, описанных ранее в доступной литературе, мы не встречали. Таким образом, детям с гемифациальной микросомией рекомендуется в плановом порядке проводить электрокардиографию и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру для своевременной диагностики нарушений ритма.

Литература

1. Желудочковая тахикардия у детей. Клинические рекомендации, 2016 г. Ассоциация детских кардиологов России; Союз педиатров России.
2. *Spineli-Silva S., Bispo L.M., Gil-da-Silva-Lopes V.L., Vieira T.P.* Distal deletion at 22q11.2 as differential diagnosis in Craniofacial Microsomia: Case report and literature review. *Eur.J.Med.Genet.* 2017 Dec 27. pii: S1769-7212(17)30542-6. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.12.013.

Авторы

ИВАНОВА <i>Светлана Владимировна</i>	Врач детский кардиолог, к.м.н. E-mail: ivanova-sv@rambler.ru. Тел: +7 (916) 949-90-74.
АБДУЛАЕВ <i>Алибек Курбанович</i>	Врач функциональной диагностики, к.м.н. Тел: +7 (925) 512-98-93
ФИЛИЖАНКО <i>Тарас Владимирович</i>	Врач травматоло-ортопед хирургического отделения. Тел: +7 (926) 679-75-79
НЕУДАХИН <i>Евгений Васильевич</i>	Ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ. E-mail: pедиатр_ev@mail.ru. Тел: +7 (916) 375-62-63

УДАЛЕНИЕ БОЛЬШОЙ ЛИМФАНГИОМЫ СЛОЖНОЙ АНАТОМИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У НОВОРОЖДЕННОГО

¹ ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

² Кафедра педиатрии ФУВ ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф. Владимирского.

Sharoyev T.A.^{1,2}, Rokhoyev M.A.¹, Illarionov Y.V.¹, Klimchuk O.V.¹

REMOVAL OF THE LARGE LYMPHANGIOMA OF COMPLEX ANATOMIC LOCALIZATION IN THE NEWBORN

¹ State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

² Department of Pediatrics FCME SBHI MO Moscow Regional Scientific Research Institute. n.a. M.F. Vladimirsky.

Резюме

Лимфангиома – частая врожденная доброкачественная солидная опухоль детского возраста, преимущественно поражаются области головы, шеи, подмышечных ямок, что составляет 50–70% всех случаев. Нередко опухоли уже при рождении имеют очень большие размеры, располагаются в сложных анатомических областях и связаны с жизненно важными магистральными сосудами, нервами. Иногда операции при лимфангиомах сопряжены с риском развития серьезных осложнений. Авторы приводят клиническое наблюдение за новорожденной, которой было выполнено хирургическое вмешательство по поводу большой лимфангиомы грудной стенки, с распространением на правую подмышечную область. Применение инновационного метода хирургии – водоструйной диссекции – позволило выполнить операцию без кровопотери и повреждения сосудисто-нервного пучка подмышечной впадины. Показано, что даже большие лимфангиомы могут быть успешно удалены без осложнений у новорожденного при наличии опыта у хирургов и использования методов инновационной хирургии.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли, лимфангиомы, новорожденные, хирургическое лечение, водоструйная диссекция.

Abstract

Lymphangioma is a frequent congenital benign solid tumor of childhood, mainly affecting the head, neck and axillary fossa, which is 50–70% of all cases. Often, tumors already at birth have very large sizes, are located in complex anatomical areas and are associated with vital trunk vessels, nerves. Sometimes surgery for lymphangioma is associated with the risk of serious complications. The authors present a clinical observation of a newborn who underwent surgery for a large lymphangioma of the chest wall, with spread to the right axillary region. The use of innovative methods of surgery – water-suction dissection, allowed to perform the operation without blood loss and damage to the neurovascular bundle of the axillary cavity. It has been shown that even large lymphangiomas can be successfully removed without complications in the newborn by having experience with surgeons and using innovative surgery methods.

Key words: benign tumors, lymphangiomas, newborns, surgical treatment, water-suction dissection.

Лимфангиома – врожденная доброкачественная опухоль, образованная лимфатическими сосудами, отшнуровавшимися в процессе эмбриогенеза [1].

До настоящего времени нет единого мнения о том, относить ли лимфангиомы к истинным опухолям или порокам развития. Некоторые авторы считают, что лимфангиомы не являются истинными опухолями, а представляют собой гамартоматозный порок развития [2].

Может поражаться любая часть тела, имеющая лимфатические сосуды. Преобладает локализация в области головы, шеи, подмышечных ямок, что составляет 50–70% всех случаев. Возможны и другие локализации: средостение, брыжейка, забрюшинное пространство, малый таз. Большинство лимфангиом (50–60%) существует с рождения, а к концу второго года жизни они проявляются у 90% больных [3].

В процессе своего роста лимфангиома, достигая значительных размеров, может вызывать компрессию окружающих органов, тканей, вызывая серьезные анатомо-физиологические нарушения в организме больного. Радикальное удаление опухоли приводит к выздоровлению ребенка. Однако опухоли нередко располагаются в трудных анатомических областях, имеют связь с жизненно важными структурами организма ребенка (нервами, магистральными сосудами), повреждение которых может привести к серьезным осложнениям и даже к инвалидизации. Все это значительно усложняет

оперативное вмешательство и требует высокого мастерства оперирующего хирурга.

Цель: демонстрация возможностей инновационной хирургии при удалении обширной лимфангиомы у новорожденной.

Новорожденная москвичка А., от матери 31 года, родилась доношенной. Во время УЗИ, выполненного за 1,5 месяца до рождения, было обнаружено массивное опухолевидное образование в области грудной стенки справа. Течение родов без особенностей. При рождении в области грудной стенки справа регистрировалась больших размеров мягкотканая опухоль размерами до 9 см в диаметре с распространением на правую подмышечную область. Ребенок направлен в отделение патологии новорождённых и недоношенных детей НПЦ для лечения в возрасте 9 дней жизни. Состояние при поступлении удовлетворительное. При осмотре в области верхнего и среднего отделов грудной стенки справа определяется опухоль, эластической консистенции, имеющая довольно четкий неровный контур. Новообразование распространяется на правую подмышечную область. Задняя граница опухоли доходит до угла лопатки (рис. 1).

При компьютерной ангиографии в правой подмышечной области определяется объемное образование, размерами 10×9 см, содержащее жидкостной компонент с нежной мелкодисперсной взвесью.



Рис 1. Внешний вид ребенка при поступлении. Опухоль больших размеров занимает верхний и средний отделы грудной стенки справа, распространяется на подмышечную область. Внутренняя граница опухоли находится на уровне соска, задняя – доходит до угла лопатки

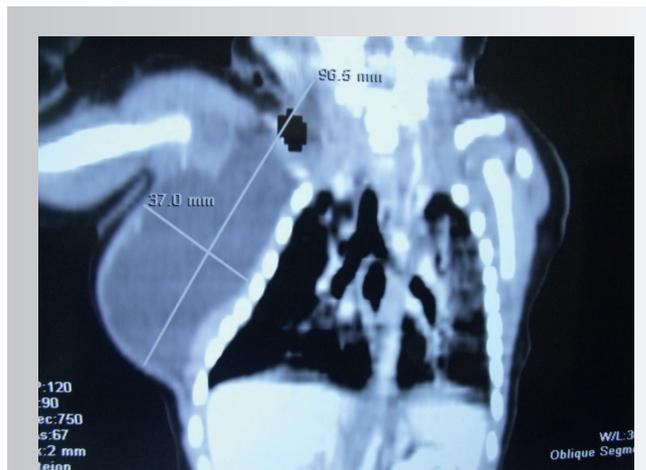


Рис 2. Компьютерная ангиография (реконструкция). Опухоль, состоящая из крупных кистозных полостей, размерами 96,5×37,0 мм, сдавливает и деформирует переднебоковую поверхность грудной клетки. Верхний полюс новообразования начинается от ключицы справа, нижний – на уровне IX ребра



Рис 3. Компьютерная ангиография. Отчетливо визуализируются подключичные сосуды (вена и артерия), проходящие в толще верхнего полюса новообразования (обозначено овалом)



Рис 4. Дугообразный разрез по средней подмышечной линии. Отсепарованы кожные лоскуты с жировой клетчаткой

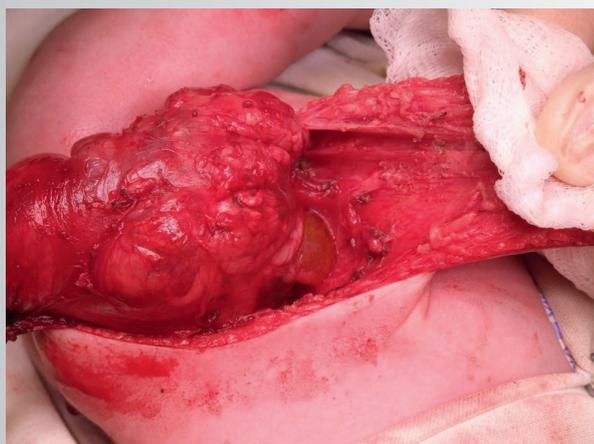


Рис 5. Этап операции. Опухоль очень аккуратно выделяется из окружающих тканей

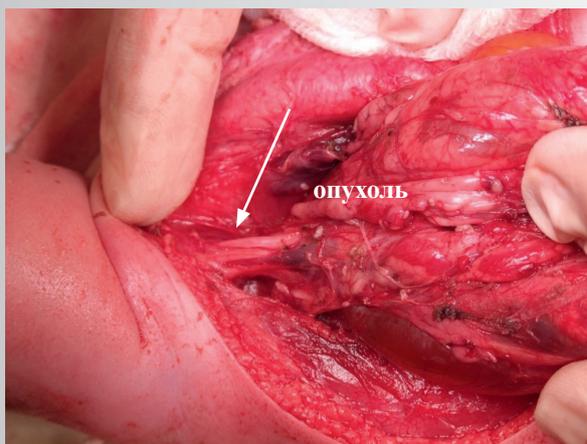


Рис 6. Этап операции. В ране определяется сосудисто-нервный пучок правой подмышечной области (отмечено стрелкой)

Опухоль сдавливает и деформирует переднебоковую поверхность грудной клетки. Верхний полюс новообразования начинается от ключицы справа, нижний – на уровне IX ребра (рис. 2). Подключичные сосуды (артерия и вена) проходят в толще верхнего полюса опухоли (рис. 3).

После обсуждения ребенка на консилиуме врачей онкологов и рентгенологов принято решение о выполнении хирургического вмешательства – удаления опухоли.

19 июля операция: удаления опухоли верхнего и среднего отделов грудной стенки и правой подмышечной области справа.

В положении больного на спине с небольшим поворотом влево произведен овальный разрез по средней подмышечной линии.

Отсепарованы кожные лоскуты. В ране определяется больших размеров кистозная опухоль эластической консистенции с тонкими стенками. Передняя поверхность новообразования закрыта мышцами грудной стенки (рис. 4). Опухоль бережно выделена из окружающих тканей без повреждения капсулы (рис. 5).

С помощью водоструйного диссектора ERBE JET (модульная станция ERBE VIO 300 D, компания ERBE Elektromedizin) опухоль выделена из окружающих тканей, нервов и сосудов правой

подмышечной и подключичной областей (рис. 6). Подключичные сосуды и сосудисто-нервный пучок правой подмышечной области проходят под капсулой задней поверхности опухоли.

После выделения, всех сосудистых структур и нервов методом водоструйной диссекции опухоль удалена единым блоком из грудной стенки и правой подмышечной области. Все сосуды и нервы подключичной и правой подмышечной областей сохранены. Макропрепарат удаленной опухоли представлен на рис. 7.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует, что качественно выполненное хирургическое вмешательство с применением инновационных методов хирургии (водоструйной диссекции) по поводу лимфангиомы больших размеров может быть произведено у новорождённых с хорошими онкологическими, функциональными и косметическими результатами.



Рис 7. Макропрепарат удаленной опухоли. Новообразование имеет кистозное строение, состоит из множественных, сливающихся крупных полостей. Опухоль удалена в капсуле

Литература

1. Долецкий С.Я., Исаков Ю.Ф. Детская хирургия (руководство для врачей). Часть 1 //М.: Медицина. – 1970. – С. 212.
2. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей // Под ред. Е.Д. Чертовского, Г.И. Кравцовой, А.В. Фурманчука. Минск: Асар. – 2002. – С. 159.
3. *Variend S. Paedianric Neoplasia.* Dordrecht. – Boston. – London. – Kluwer Acad. – Publ, – 1993, – 124 p.

Авторы

<i>ШАРОЕВ Тимур Ахмедович</i>	Доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела ГБУЗ Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы (НПЦ), профессор кафедры педиатрии ГУБЗ МЦЦ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 (903) 199-07-03, timuronco@mail.ru
<i>РОХОЕВ Магомед Ахмадулаевич</i>	Врач – детский онколог, детский хирург, научный сотрудник научного отдела НПЦ
<i>ИЛЛАРИОНОВ Юрий Викторович</i>	Врач-анестезиолог анестезиолого-реанимационного отделения НПЦ
<i>КЛИМЧУК Олег Владимирович</i>	К.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики НПЦ

РАЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ДЕТЯМ, БОЛЬНЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ГБУЗ «Научно-Практический Центр Специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». Россия, Москва, 119619, ул. Авиаторов, 38.

Shukalovich A.A., Chistyakova E.V., Logacheva I.E., Zabrodnyaya A.V.

RATIONAL ORGANIZATION OF RENDERING AID TO CHILDREN WITH MALIGNANT TUMORS

State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow. 38, Aviatorov st., Moscow, Russia, 119619.

Резюме

Проблемы в организации оказания помощи детям, больным злокачественными опухолями чрезвычайно велика, связана с увеличением заболеваемости, растет потребность в оказании медицинской помощи высококвалифицированными кадрами, что диктует необходимость поиска путей распределения нагрузки в условиях работы онкологического отделения в рамках современной системы финансирования. Проведенный хронометраж рабочего времени медицинских сестер онкологического отделения показал, что оптимальное количество медицинского персонала и научная организация работы позволила нам рационально и равномерно распределить нагрузку на медицинских сестер. Правильная укомплектованность отделений штатами позволяет оптимально распределить нагрузку на персонал, что, в свою очередь, позволяет обеспечить пациентов качественным лечением и уходом.

Ключевые слова: детская онкология, организация онкологической помощи, сестринское дело.

Abstract

The problems connected with the organization of care delivery to children with malignant tumors are extremely high and are associated with an increase in incidence rate, there is a growing need for medical care by highly qualified personnel and it necessitates finding ways to load sharing in working conditions of oncology unit within the current finance system. The conducted time-study of oncology unit nurses' working hours showed that the best possible number of medical staff and scientific work management let us distribute loading on nurses rationally and equally. The proper staffing level of units allows to distribute loading on the staff in an optimal way, consequently, it allows to provide quality treatment and care to patients.

Key words: pediatric oncology, organization of oncology care, nursing care.

Актуальность проблемы организации оказания помощи детям, больным злокачественными опухолями, чрезвычайно велика и заключается в том, что в связи с увеличением заболеваемости в Москве, растет потребность в оказании медицинской помощи высококвалифицированными кадрами, что

диктует необходимость поиска путей распределения нагрузки в условиях работы онкологического отделения в рамках современной системы финансирования. В наше время существует множество практических и теоретических вопросов, связанных с темой распределения нагрузки на медицин-

ских сестер, организация работы онкологического отделения требует постоянного оформления больших объемов документации и различных манипуляций, что, в свою очередь, приводит к значительным затратам времени. Внедрение новых медицинских технологий и методов лечения, введение бюджетно-страховой медицины, необходимость перехода к научно обоснованной сестринской помощи требует всё большего числа высокообразованных специалистов, ориентирующихся в современной стратегии сестринского дела.

Цель: оптимизация и рационализация деятельности медицинских сестер онкологического отделения.

Задачи:

1. Проанализировать содержание деятельности сестринского персонала онкологического отделения.
2. Провести хронометражное наблюдение за деятельностью медицинских сестёр онкологического отделения.
3. Распределить функциональные обязанности медицинских сестер наиболее оптимальным образом для функционирования онкологического отделения.

Материал и методы

Онкологическое отделение ГБУЗ «Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» (НПЦ), рассчитано на 30 коек. В отделении работают 12 медицинских сестер, и это не просто расчёт штатной единицы, это команда единомышленников, готовых прийти на помощь и делающих вместе одно важное дело. Медицинская помощь в отделении оказывается в соответствии с Федеральными законами Российской Федерации и установленными Министерством здравоохранения стандартами специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях [1, 2, 3, 4, 5]. Следует отметить, что до сих пор не для всех детских опухолей утверждены стандарты специализированной медицинской помощи [6, 7, 8, 9, 10]. Медицинские сёстры отделения, высококвалифицированные специалисты. В работе с больными большое значение имеет как личность сестры, ее отношения с коллегами, так личность больного и его родителя. Продуктивный стиль обращения с

больными и родителями, умелое владение техникой психологической работы с пациентами – важнейшая составляющая в работе медицинских сестер онкологического отделения. В настоящее время, чтобы достичь наилучших результатов лечения детей, больных злокачественными опухолями, требуется использование современных протоколов лечения, включающих неоадьювантную и адьювантную полихимиотерапию (ПХТ), этап локального контроля опухоли в объеме радикальной операции и/или лучевой терапии. Количество детей, госпитализированных по поводу опухолей, растет год от года. В нашем отделении получают лечение дети, больные солидными опухолями. Возрастная группа наших пациентов от 0 до 18 лет. Дети всех возрастных категорий госпитализируются совместно с родителями, поскольку большинство имеют статус «ребенок-инвалид». В соответствии с ФЗ-№ 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» дети-инвалиды госпитализируются вместе с родителями [11].

Наиболее часто дети младшей возрастной группы болеют опухолями ЦНС, что и объясняет особенности ухода у этой категории больных, страдающих неврологическими расстройствами, двигательными, когнитивными нарушениями, расстройствами речи, дисфагическими расстройствами на фоне морфофункциональной незрелости присущей данной возрастной группе.

Дети дошкольного и младшего школьного возраста чаще страдают опухолями торако-абдоминальной локализации. Дети, больные опухолями печени и почек, нейробластомой средостения и забрюшинного пространства подвергаются обширным оперативным вмешательствам, требующим не только тщательной подготовки, но и послеоперационного ухода со скрупулезным контролем показателей гомеостаза. У детей школьного возраста и подростков чаще встречаются опухоли опорно-двигательного аппарата. Дети, больные опухолями опорно-двигательного аппарата, страдают нарушением двигательных функций, связанных с опухолевым поражением до операции и сложным периодом восстановления в послеоперационном периоде. За одно поступление ребенок может получить ПХТ, оперативное вмешательство и сопроводительное лечение. Чья роль важнее – палатной, перевязочной, процедурной или медицинской се-

стры химиотерапии, – сказать нельзя. Функциональные обязанности разные, но есть одно общее, к чему мы стремимся – вылечить ребенка. Чем выше уровень подготовки сестры, тем выше уровень ее работы в целом (рис 1).

Важным средством организации трудового процесса является нормирование труда, конечной целью которого является эффективное использование трудовых ресурсов (таблица 1).

Таким образом, рабочее время по его использованию в процессе труда подразделяется на нормируемое и ненормируемое. Нормируемое время составляют целесообразные его затраты. Ненормируемое время – это потери рабочего времени и его затраты, не связанные с выполнением основной работы. Выявление и устранение этих потерь времени, а также несвойственной работы – одна из важнейших задач

рационализации и повышения производительности труда. В соответствии с приказом Минтруда [12] мы провели классификацию видов деятельности и трудовых операций в рабочую смену медсестер. Исследования были выполнены:

- в дневную рабочую смену процедурной медсестры, перевязочной медсестры химиотерапии с 8:30 до 15:42, с понедельника по пятницу;
- в суточную рабочую смену палатной медсестры;
- дни для исследования хронометража выбраны в случайном порядке в соответствии с особенностью работы отделения: активное поступление /выпуска, проведение оперативных вмешательств осуществляются в будние дни.

Эффективность лечения больных в стационаре в немалой степени зависит от организации необходи-

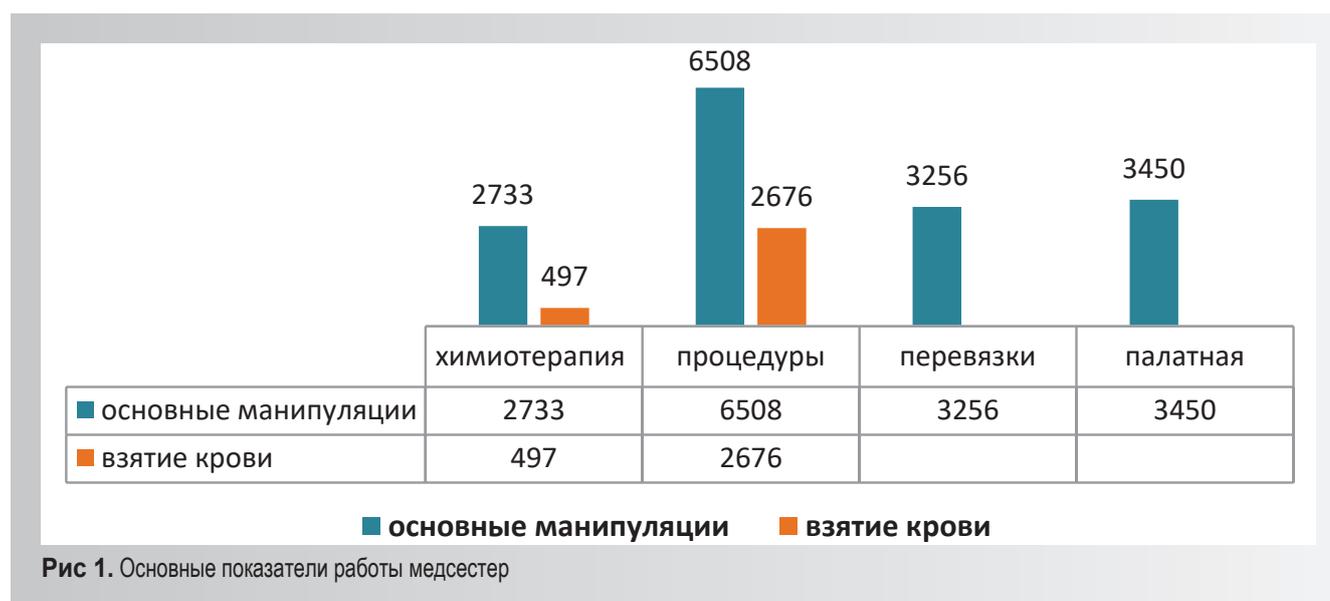


Таблица 1. Нормы труда, используемые в медицинских организациях

Вид нормы труда	Определение	Единица измерения
Норма времени	Величина затраты времени на единицу работы в конкретных условиях	Секунда, минута, час. Условная единица труда (УЕТ) и другие условные единицы
Норма нагрузки (выработки, обслуживания)	Количество работы (объем), который должен быть выполнен в единицу времени в конкретных условиях	Число пациентов. Число посещений. Число процедур, исследований
Норма численности	Необходимая численность должностей персонала для выполнения функций учреждения	Число должностей по категориям персонала

мого лечебно-охранительного режима в отделении и подразумевает под собой строгое соблюдение режима и создание оптимальных условий пребывания больного в стационаре.

Одним из необходимых элементов лечения является наличие адекватного венозного доступа. В нашем отделении мы используем как центральные венозные катетеры, центральные венозные порт-системы, так и периферический венозный доступ. Инфузионная терапия проводится, как правило, в большом объеме – до 3 л/кв. м поверхности тела, и до 5 суток непрерывной инфузии. Весь объем жидкости вводится через инфузоматы, перфузоры, лекарственные помпы. Каждая медсестра владеет данным медицинским оборудованием.

Перевязочный кабинет является одним из важнейших структурных элементов отделения. Предназначен для выполнения перевязок после хирургических вмешательств, малых операций, пункций и введения препаратов в резервуар Оммаи при опухолях ЦНС. Устанавливается строгая очередность перевязок: сначала чистые, затем условно чистые и в последнюю очередь – гнойные перевязки. Организация работы перевязочных кабинетов происходит в соответствии с требованиями действующих нормативных документов. Функциональные обязанности перевязочной медицинской сестры определяются не только кругом лечебно-диагностических процедур, но и участием в организации и проведении противоэпидемических мероприятий, направленных на профилактику инфекций и профессионального инфицирования медперсонала.

Работа процедурного кабинета регламентирована приказами МЗ РФ, санитарными правилами и нормами [13, 14, 15, 16, 17]. Основной задачей медицинской сестры процедурного кабинета является

строгое выполнение лечебно-диагностических назначений врача.

Результаты

Для того, чтобы начать работу, необходимо установить психологический контакт как с ребенком, так и с родителем. Это является необходимым условием успешного взаимодействия медицинской сестры и маленького пациента. К особенностям работы медицинской сестры отделения онкологии следует так же отнести взаимозаменяемость, повышенную личную инициативу, конструктивную коммуникацию, умение работать в команде. Рациональное распределение ролей, работа на опережение позволили нам сократить потери рабочего времени путем достижения высокой степени организации труда внутри коллектива и применять инновационные методики в процессе лечения.

Распределение нагрузки на медицинских сестер нашего отделения примерно одинаково вне зависимости от квартала текущего года (таблица 2).

Оптимальное количество медицинского персонала и научная организация работы позволила нам рационально и равномерно распределить нагрузку на медицинских сестер (таблица 3).

Правильная укомплектованность отделений штатами позволяет оптимально распределить нагрузку на персонал, что, в свою очередь, позволяет обеспечить пациентов качественным лечением и уходом.

Таким образом, основная деятельность сестринского персонала состоит из обеспечения выполнения программ лечения, обеспечения соблюдения СанПиН, ведения документации. Хронометражное наблюдение показало, что 60% рабочего времени занимает основная работа, 30% – вспомогательная деятельность, 10% – прочая деятель-

Таблица 2. Количество выполняемых процедур и манипуляций в 2018 г.

Количество выполняемых процедур и манипуляций	I квартал	II квартал	III квартал	IV квартал
Палатной медсестрой	762	862	870	910
Перевязочной медсестрой	648	735	875	998
Медсестрой кабинета химиотерапии	3520	4250	4651	5323
Процедурной медсестрой	2142	2444	3547	4125

Таблица 3. Трудовая деятельность медицинских сестер

	Палатная медсестра	Перевязочная медсестра	Медсестра кабинета химиотерапии	Процедурная медсестра
Основная деятельность	53%	52%	56%	53%
Вспомогательная деятельность	7%	12%	10%	15%
Работа с документами	15%	4%	4%	12%
Служебные разговоры	6%	4%	10%	4%
Прочая деятельность	14%	23%	15%	10%
Личное время	4%	4%	4%	5%
Незагруженное время	1%	1%	1%	1%

ность. Функциональные обязанности медсестер были распределены с равномерной нагрузкой независимо от рабочего места медицинской сестры и времени суток. Квалификация медицинских сестер

позволяет проводить ротацию на рабочих местах в случае производственной необходимости. Ребенок, больной злокачественной опухолью, – это ребенок, и мы стараемся сделать его счастливым.

Литература

1. Федеральный закон от 1 декабря 2014 г. № 419-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам социальной защиты инвалидов в связи с ратификацией Конвенции о правах инвалидов».
2. Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
3. Приказ Минздрава России от 13.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «детская онкология».
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2015 года № 1297 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Доступная среда» на 2011–2020 годы».
5. Распоряжение Правительства РФ от 31.08.2016 № 1839-р «Об утверждении Концепции развития ранней помощи в Российской Федерации на период до 2020 года».
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 715н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при новообразованиях головного мозга и мозговых оболочек».
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. № 615н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при новообразованиях гипофиза».
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1685н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при нейроblastоме (низкий риск)».
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1688н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гепатоцеллюлярном раке и гепатобластоме (высокий риск)».
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. № 602н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях костей II–IV стадии (неoadьювантная, адьювантная, самостоятельная химиотерапия)».
11. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
12. Приказ Минтруда России № 235 «Об утверждении методических рекомендаций для федеральных органов исполнительной власти по разработке типовых отраслевых норм труда».

13. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.05.2010 № 58 (ред. от 10.06.2016) «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 “Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность”» (вместе с «СанПиН 2.1.3.2630-10. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы...») (Зарегистрировано в Минюсте России 09.08.2010 № 18094).
14. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 09.12.2010 № 163 «Об утверждении СанПиН 2.1.7.2790-10 “Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами”» (вместе с «СанПиН 2.1.7.2790-10. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы...») (Зарегистрировано в Минюсте РФ 17.02.2011 № 19871).
15. ГОСТ Р 52623.4-2015 Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств.
16. Приказ МЗ РФ № 183н от 22 апреля 2014 г. «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».
17. Приказ МЗ РФ № 646н от 31.08.2016 «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения».

Авторы

<i>ШУКАЛОВИЧ Анастасия Алексеевна</i>	Старшая медицинская сестра онкологического отделения ГБУЗ «Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» (НПЦ). Тел. +7 (916) 103-55-59
<i>ЧИСТЯКОВА Екатерина Викторовна</i>	Процедурная медицинская сестра онкологического отделения НПЦ. Тел. +7 (903) 176-51-61
<i>ЛОГАЧЕВА Ирина Евгеньевна</i>	Медицинская сестра кабинета химиотерапии онкологического отделения НПЦ. Тел. +7 (925) 367-68-89
<i>ЗАБРОДНАЯ Анжела Вадимовна</i>	Главная медицинская сестра НПЦ. Тел. +7 (925) 075-57-58

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.



Универсальное
решение для
хирургии



Универсальная система

Электрохирургия, водоструйная и плазменная хирургия

Гибридные технологии компании Erbe позволяют применять все технологии оперативных вмешательств в хирургии печени – электрохирургическая рабочая станция 01 с аргоноплазменными инструментами 02 и монополярный аппликатор 03.

Преимущества APC-аппликатора

- ✓ Выделение и вскрытие капсулы Глиссона используя рассечение с использованием аргона
- ✓ Быстрая поверхностная коагуляция области резекции
- ✓ Бесконтактная процедура, ткань не прилипает к инструменту

Преимущества монополярного аппликатора

- ✓ Селективность водной струи защищает ткань и соседние структуры
- ✓ Хорошая видимость операционного поля, благодаря встроенному аспиратору
- ✓ Быстрая диссекция, благодаря одновременной коагуляции сосудов, уменьшает время операции



Компания **Merivaara** (Финляндия) с 1901 года является производителем высококачественных, надежных и долговечных операционных столов, больничных кроватей и каталок. Качество оборудования **Merivaara** известно в России с середины 1970-х годов и отвечает высочайшим стандартам качества.

Merivaara сегодня предлагает новые светодиодные операционные светильники **Q-Flow™** и новую интеграционную систему для операционных **OpenOR™**.

Merivaara OpenOR™ Lite, Classic & OverIP

OPENOR™

OpenOR™ – революционная интеграционная система операционных с единым пользовательским интерфейсом, которая позволяет хирургам управлять изображениями и видео-файлами, полученными с разных камер, и архивировать их в рамках единой системы обработки документации для различных устройств, с которых получают изображения. Предлагаем удобные протоколы, созданные специально для хирургов.

OpenOR™ OverIP особенно подходит для больших стационаров с более чем 5 операционными, для любого количества операционных и объема информации. Это инновационное решение для новых больниц, где требуется высокое качество передачи видео (3D, PiP/PaP, 4k и т.д.).

ООО «МЕДИ-ЛИНК»

Тел.: +7 (499) 128-84-81, +7 (926) 921-77-81

www.medilink.ru, e-mail: info@medilink.ru



Компания **SHD Italia** на протяжении 20 лет занимается технической разработкой, производством и установкой оборудования, включающего в себя потолочные и стеновые панели со специальным покрытием, различные типы дверей, дополнительное оборудование для чистых помещений хирургических отделений и отделений интенсивной терапии.

Применение новейших технологий гарантирует оптимальное использование пространства в ограниченных условиях больницы, и позволяет полностью исключить бактериальное загрязнение помещений и качественную санитарную обработку.



ООО «Леге Артис»

+7 (499) 128-93-20

www.legeartismed.ru

e-mail: lege-artis@bk.ru



ENGINEERING . TECHNOLOGIES
EQUIPMENT . SUPPLIES