

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 60

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

4.2015

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Ulrich's Periodicals Directory и Google Scholar

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.Д. Царегородцев

Зам. главного редактора В.В. Длин

Отв. секретарь В.С. Сухоруков

Научный редактор Е.А. Николаева

Зав. редакцией Т.В. Пантелюшина

А.Г. Антонов (Москва)
И.Л. Алимова (Смоленск)
Е.Н. Байбарина (Москва)
Л.С. Балева (Москва)
Л.А. Балыкова (Саранск)
Е.Д. Белоусова (Москва)
С.В. Бельмер (Москва)
А.Ф. Виноградов (Тверь)
Д.Н. Дегтярев (Москва)
Г.М. Дементьева (Москва)
А.М. Запруднов (Москва)

Д.И. Зелинская (Москва)
Е.С. Кешишян (Москва)
Б.А. Кобринский (Москва)
Ю.И. Кучеров (Москва)
И.В. Леонтьева (Москва)
Л.Н. Мазанкова (Москва)
С.И. Малявская (Архангельск)
Ю.Л. Мизерницкий (Москва)
П.В. Новиков (Москва)
И.М. Османов (Москва)
А.Н. Пампура (Москва)

Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург)
Н.В. Скрипченко (Санкт-Петербург)
Е.В. Уварова (Москва)
Л.А. Харитоновна (Москва)
М.А. Школьников (Москва)
П.В. Шумилов (Москва)
П.Л. Щербаков (Москва)
М.Ю. Щербакова (Москва)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.А. Анохин (Казань)
Т.Н. Васина (Орел)
С.М. Гавалов (Новосибирск)
С.Ф. Гнусаев (Тверь)

Т.В. Заболотских (Благовещенск)
М.С. Игнатова (Москва)
В.К. Козлов (Хабаровск)
Л.В. Козлова (Москва)

М.Ю. Никанорова (Дания)
Л.М. Огородова (Томск)
П. Переновска (Болгария)
А.Н. Узунова (Челябинск)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
Факс: (495) 483-33-35
E-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://www.ped-perinatology.ru>

Перерегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-56436 от 11 декабря 2013 г.

Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065
для индивидуальных подписчиков
Индекс 73066
для предприятий и организаций

Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516
для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519
для предприятий и организаций

«Российский вестник перинатологии
и педиатрии» — научно-практический
журнал, выходит 6 раз в год.
Прежнее название «Вопросы
охраны материнства и детства».
Основан в 1956 г.

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

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.
Тираж 3000 экз. Заказ № 155
Отпечатано в типографии «Оверлей»



ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 60

(VOPROSY OKHRANY MATERINSTVA I DETSTVA /
PROBLEMS OF MATERNITY AND CHILD CARE)

4.2015

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Ulrich's Periodicals Directory and Google Scholar

Founders and publishers:

ООО "Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij" /

Ltd. "The National Academy of Pediatric Science and Innovation"

Nekommercheskaja organizacija "Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov" /

Non-profit organization "Russian Association of pediatric centers"

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief A.D. Tsaregorodtsev

Deputy Editor-in-Chief V.V. Dlin

Executive Secretary V.S. Sukhorukov

Scientific Editor E.A. Nikolayeva

Editorial Director T.V. Pantelyushina

A.G. Antonov (Moscow)
I.L. Alimova (Smolensk)
E.N. Baibarina (Moscow)
L.S. Baleva (Moscow)
L.A. Balykova (Saransk)
E.D. Belousova (Moscow)
S.V. Belmer (Moscow)
A.F. Vinogradov (Tver)
D.N. Degtyarev (Moscow)
G.M. Dementyeva (Moscow)
A.M. Zaprudnov (Moscow)

D.I. Zelinskaya (Moscow)
E.S. Keshishyan (Moscow)
B.A. Kobrinsky (Moscow)
Yu.I. Kucherov (Moscow)
I.V. Leontyeva (Moscow)
L.N. Mazankova (Moscow)
S.I. Malyavskaya (Arkhangelsk)
Yu.L. Mizernitskiy (Moscow)
P.V. Novikov (Moscow)
I.M. Osmanov (Moscow)
A.N. Pampura (Moscow)

N.D. Savenkova (Saint Petersburg)
N.V. Skripchenko (Saint Petersburg)
E.V. Uvarova (Moscow)
L.A. Kharitonova (Moscow)
M.A. Shkolnikova (Moscow)
P.V. Shumilov (Moscow)
P.L. Shherbakov (Moscow)
M.Yu. Shherbakova (Moscow)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)

EDITORIAL COUNCIL

V.A. Anohin (Kazan)
T.N. Vasina (Orel)
S.M. Gavalov (Novosibirsk)
S.F. Gnusaev (Tver)

T.V. Zabolotskiy (Blagoveshchensk)
M.S. Ignatova (Moscow)
V.K. Kozlov (Khabarovsk)
L.V. Kozlova (Moscow)

M.Yu. Nikanorova (Denmark)
L.M. Ogorodova (Tomsk)
P. Perenovska (Bulgaria)
A.N. Uzunova (Chelyabinsk)

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412
Telephone: (495) 483-95-49
Fax: (495) 483-33-35
e-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://ped-perinatology.ru>

Reregistered by the The Federal Service
for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media
(Roskomnadzor): ПИ № ФС77-56436
dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

No materials published in the journal may
be reproduced without written permission
from the publisher. The publisher is not
responsible for the validity of the information
given in the materials for publicity purposes.

«Rospechat» catalogue:
Index 73065 is for individual subscribers
Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:
Index 43516 is for individual subscribers
Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60x84 /8
3000 copies of the edition. Order № 155
Printed in "Overlay"

"Rossiyskiy Vestnik Perinatologii
i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology
and Pediatrics" (formerly "Voprosy
Okhrany Materinstva i Detsstva / Problems
of Maternity and Child Care") is scientific
and practical journal, founded in 1956
and published 6 times per year

ЮБИЛЕЙ

Д.С. Коростовцев

ANNIVERSARIES

5 D.S. Korostovtsev

ПЕРЕДОВАЯ

Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М.
Состояние здоровья детского населения России, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты

EDITORIAL

6 Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M.
The health status of the Russian pediatric population exposed to radiation from the Chernobyl accident: Results of a 29-year follow-up of the Children's Research and Practical Center for Anti-Radiation Protection

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Алямовская Г.А., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С.
Особенности физического развития глубоко недоношенных детей

REVIEWS OF LITERATURE

11 Alyamovskaya G.A., Keshishian E.S., Sakharova E.S.
Specific features of physical development in extremely premature infants

Дементьева Ю.Н.
Иммунологические аспекты грудного вскармливания

19 Dementyeva Yu.N.
Immunological aspects of breastfeeding

Царегородцев А.Д., Анохин В.А., Халиуллина С.В.
Острые инфекционные диареи у детей. Современные особенности эпидемиологии и клинической картины заболеваний

25 Tsaregorodtsev A.D., Anokhin V.A., Khaliullina S.V.
Acute infectious diarrheas in children: Current features of the epidemiology and clinical picture of the diseases

Балашова Е.А., Мазур Л.И.
Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей

31 Balashova E.A., Mazur L.I.
Current approaches to diagnosing iron-deficiency anemia in children

Касихина Е.И.
Пробиотики в профилактике атопического дерматита и пищевой аллергии у детей

37 Kasikhina E.I.
Probiotics in the prevention of atopic dermatitis and food allergy in children

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

Фарейтор Е.В., Литвинова А.М., Пестряева Л.А., Захарова С.Ю.
Прогнозирование отставания длины тела в постконцептуальном возрасте 38–40 нед у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела

44 Fareytor E.V., Litvinova A.M., Pestryaeva L.A., Zakharova S.Yu.
Prediction of height growth retardation in very low and extremely low birthweight premature infants at 38–40 post-conceptual weeks

Якорнова Г.В., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С.
Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации

50 Yakornova G.V., Remizova I.I., Chistyakova G.N., Ustyantseva L.S.
Time course of changes in proinflammatory cytokines in infants born to women with complicated pregnancy in relation to the course of an early adaptation period

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

HEREDITARY DISEASES

Яблонская М.И., Новиков П.В., Агапов Е.Г., Золкина И.В., Юрьева Э.А., Харабадзе М.Н.
Особенности клинико-лабораторной диагностики синдрома Леша–Найхана и современные возможности терапии

57 Yablonskaya M.I., Novikov P.V., Agapov E.G., Zolkina I.V., Yuryeva E.A., Kharabadze M.N.
Specific features of the clinical and laboratory diagnosis of Lesch–Nyhan syndrome and current therapy options

Грознова О.С., Руденская Г.Е., Адян Т.А., Харламов Д.А.
Дифференцированный подход к лечению аритмогенных жизнеугрожающих состояний у больных Х-сцепленной формой миопатии Эмери–Дрейфуса

63 Groznova O.S., Rudenskaya G.E., Adyan T.A., Kharlamov D.A.
Differential approach to treating life-threatening arrhythmogenic conditions in patients with X-linked Emery–Dreifuss myopathy

Баранич Т.И., Артемьева С.Б., Клейменова Н.В., Хавхун Л.А., Влодавец Д.В., Казаков Д.О., Шаталов П.А., Литвинова Е.Б., Шулякова И.В., Брыдун А.В., Глинкина В.В., Сухоруков В.С.
Конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия типа 2А (кальпаинопатия)

69 Baranich T.I., Artemyeva S.B., Kleimenova N.V., Khavkun L.A., Vlodavets D.V., Kazakov D.O., Shatalov P.A., Litvinova E.B., Shulyakova I.V., Brydun A.V., Glinkina V.V., Sukhorukov V.S.
Limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy)

Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А.

Лизосом-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия (болезнь Данона) у двух сибсов

75 Leontyeva I.V., Tsaregorodtsev D.A.

Lysosome-associated hypertrophic cardiomyopathy (Danon's disease) in two siblings

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PULMONOLOGY

Мизерницкий Ю.Л., Павленко В.А., Мельникова И.М.

Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте

82 Mizernitskiy Yu.L., Pavlenko V.A., Melnikova I.M.

Clinical and functional criteria for predicting asthma in infants

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

ALLERGOLOGY

Ермолаева Е.И., Виноградова Т.В., Пампура А.Н.

Содержание антимикробных пептидов в сыворотке у детей с атопическим дерматитом

89 Ermolaeva E.I., Vinogradova T.V., Pampura A.N.

Serum levels of antimicrobial peptides in children with atopic dermatitis

ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

PSYCHONEUROLOGY

Щедеркина И.О., Заваденко Н.Н., Орлова Е.В.,

Яковлева В.Н., Заваденко А.Н.

Эпилепсия в амбулаторной нейрорепедиатрической практике: современные подходы к фармакотерапии

93 Shchederkina I.O., Zavadenko N.N., Orlova E.V.,

Yakovleva V.N., Zavadenko A.N.

Epilepsy in outpatient neuropediatric practice: Current approaches to pharmacotherapy

ОБМЕН ОПЫТОМ

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Милутина Л.Н., Голубев А.О.

Опыт применения Ликопида для санации постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей

100 Milutina L.N., Golubev A.O.

Experience with Likopid for sanitation of postinfectious Salmonella carriage in children

Маскова Г.С., Черная Н.Л., Танчук А.И., Крапивина И.А.

Динамика показателей сердечно-сосудистого риска у детей с ожирением под влиянием реабилитационного лечения с использованием гидрокинезиотерапии

108 Maskova G.S., Chernaya N.L., Tanchuk A.I., Krapivina I.A.

Time course of cardiovascular risk changes in obese children during rehabilitation treatment using hydrokinesitherapy

Будкевич Л.И., Безуглова Т.В., Зайцева Т.В.,

Астамирова Т.С., Щадчнев А.П., Фирсова М.В.

Потенциал вакуумной терапии в лечении новорожденного с тяжелым термическим поражением

115 Budkevich L.I., Bezuglova T.V., Zaitseva T.V.,

Astamirova T.S., Shchadchnev A.P., Firsova M.V.

The potential of vacuum therapy in the treatment of a newborn infant with severe thermal injury

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

Хавкин А.И., Комарова О.Н.

Клинико-патогенетические варианты нарушений антродуоденальной моторики у детей и их медикаментозная коррекция

119 Khavkin A.I., Komarova O.N.

Clinical and pathogenetic variants of antroduodenal motility disorders in children and their medicinal correction

Конь И.Я., Гмошинская М.В., Георгиева О.В.,

Абрамова Т.В., Куркова В.И., Шевякова Л.В.,

Байгарин Е.К., Жогова А.А., Соколова А.Г.

Использование соков прямого отжима в питании детей первого года жизни

125 Kon I.Ya., Gmoshinskaya M.V., Georgieva O.V.,

Abramova T.V., Kurkova V.I., Shevyakova L.V.,

Baigarin E.K., Zhogova A.A., Sokolova A.G.

Use of fresh squeezed juices in the feeding of infants during the first year of life

ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ КОРОСТОВЦЕВ (к 65-летию со дня рождения)

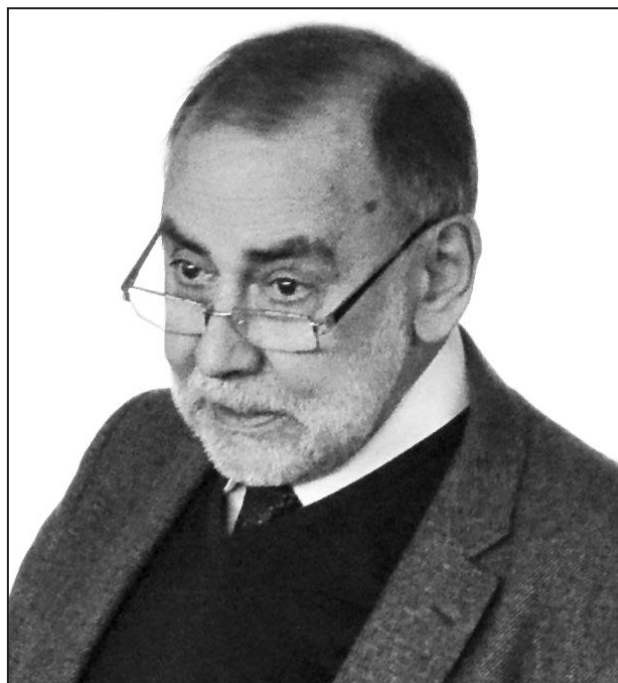
4 июня 2015 г. исполнилось 65 лет доктору медицинских наук, профессору Дмитрию Сергеевичу Коростовцеву. Родился и вырос он в Ленинграде. Студенческая жизнь, а также вся профессиональная и научная деятельность Дмитрия Сергеевича неразрывно связаны с Ленинградским педиатрическим медицинским институтом (в настоящее время — Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет). Д.С. Коростовцев является видным специалистом, уважаемым в профессиональной среде экспертом в области аллергологии и иммунологии болезней детского возраста, преподавателя, клинической фармакологии.

В 1978 г. Дмитрий Сергеевич начал научную и преподавательскую работу на кафедре детских болезней №3 под руководством заслуженного деятеля науки, профессора И.М. Воронцова. В 1979 г. защитил кандидатскую, а в 2004 г. — докторскую диссертацию, подытожившую систематический труд самого автора и возглавляемого им на протяжении десятилетий коллектива единомышленников по улучшению оказания помощи детям с бронхиальной астмой и очертившую нерешенные вопросы организации медицинской помощи и практики отечественной детской аллергологии.

С 1999 г. Д.С. Коростовцев возглавил вновь образованную кафедру аллергологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации врачей. На этом посту Дмитрий Сергеевич многое сделал для подготовки в регионе и во всей России квалифицированных кадров врачей по специальности «клиническая иммунология и аллергология».

Под руководством профессора Д.С. Коростовцева выполнены и защищены 9 кандидатских и 3 докторские диссертации. С 1998 по 2006 г. Дмитрий Сергеевич возглавлял редакционную коллегию всероссийского журнала «Аллергология», в настоящее время является членом редакционных коллегий авторитетных журналов — «Российский аллергологический журнал», «Педиатрия», «Педиатрическая фармакология», «Вопросы современной педиатрии».

Дмитрий Сергеевич — эксперт всех версий Национальной программы «Бронхиальная астма у де-



тей. Стратегия лечения и профилактика». Он также является членом экспертных групп ряда других клинических рекомендаций и Национальных программ: «Педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (ПРИМА)», «Рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита у детей (РАДАР)», «Клинические рекомендации по острому стенозирующему ларинготрахеиту (круп)» и др.

Одаренный преподаватель, вдохновитель, мастер слова, широко образованный человек с глубоким пониманием медицины, Дмитрий Сергеевич Коростовцев пользуется искренним уважением коллег, учеников, пациентов и их родителей.

Редакционная коллегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» присоединяется к поздравлениям коллег и желает Дмитрию Сергеевичу здоровья, успехов и творческого долголетия.

Состояние здоровья детского населения России, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты

Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

The health status of the Russian pediatric population exposed to radiation from the Chernobyl accident: Results of a 29-year follow-up of the Children's Research and Practical Center for Anti-Radiation Protection

L.S. Baleva, A.E. Sipyagina, N.M. Karakhan

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Представлены результаты длительного динамического наблюдения за состоянием здоровья детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Выделены 5 референтных когорт, каждая из которых имеет индивидуальные особенности формирования радиационно-индуцированных заболеваний. Рассматривается когорта внутриутробно облученных детей, когорта детей, родившихся у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, и когорта детей, подвергшихся облучению ^{131}I (лица 1969–1986 годов рождения).

Ключевые слова: дети, радиация, когорты наблюдения, состояние здоровья, щитовидная железа.

The paper presents the results of a long-term follow-up of the health status of children exposed to radiation from the 1986 Chernobyl accident. Five reference cohorts have been identified, each of which has individual features of the development of radiation-induced diseases. A cohort of babies irradiated in utero, a cohort of the children of Chernobyl accident liquidators, and a cohort of ^{131}I -irradiated children born in 1969–1986 are considered.

Key words: children, radiation, follow-up cohorts, health status, thyroid.

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в 1986 г. — неординарная ситуация, которая поставила здоровье, рост и развитие детского населения в определенные взаимоотношения с окружающей средой. Это потребовало внесения изменений в процессы государственного регулирования и законодательную базу гарантий населению, подвергнутому воздействию радиации, осуществления технических, биологических, санитарно-гигиенических мер защиты от воздействия радиации на окружающую среду, разработку нового направления научных исследований, связанных с изучением биосоциальных процессов адаптации ребенка к условиям среды радиационного загрязнения, — радиационной экопатологии детского возраста.

В связи с особенностями радионуклидного спектра, выходом короткоживущих радиоизотопов ^{131}I и долгоживущих радиоизотопов ^{137}Cs и ^{90}Sr , разнообразными путями поступления изотопов (алиментарный, ингаляционный, трансплацентарный, контактный), длительностью их воздействия (острое

и хроническое облучение) в Детском научно-практическом центре противорадиационной защиты были сформированы референтные когорты детей, подлежащие длительному динамическому наблюдению:

- дети, проживающие на территориях с уровнем загрязнения почв по ^{137}Cs более 556 кБк/м²;
- дети, эвакуированные из зон отчуждения и отселения;
- дети, подвергшиеся воздействию ионизирующей радиации в периоде внутриутробного развития;
- дети участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС;
- дети, подвергшиеся облучению ^{131}I (дети 1969–1986 гг. рождения).

При оценке состояния здоровья детей были применены методы клинической эпидемиологии — «кейс»-контроль и когортный. Исследования проводились на популяционном, организменном, органном, клеточном и субклеточном уровнях. В условиях воздействия экопатогенного фактора при оценке состояния здоровья детей были учтены биологические риски здоровья, предложенные академиком Ю.Е. Вельтищевым (1994) [1].

Сформированы следующие базы данных: медикодемографическая, медицинская (для детей различных когорт наблюдения), дозиметрическая (включающая информацию более чем на 4 тыс. детей с индивидуальной поглощенной дозой по радиоактивному йоду на щитовидную железу), персонифицированные базы

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:6–10

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., зав. отделением радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Сипягина Алла Евгеньевна — д.м.н., гл.н.с. того же отделения

Карахан Наталья Марковна — к.б.н., в.н.с. того же отделения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

данных о случаях рака щитовидной железы, врожденных пороках развития, генетических синдромах, хромосомных заболеваниях.

Длительный (29 лет) период наблюдения позволил выявить особенности состояния здоровья детей в каждой референтной когорте и установить наличие определенных радиационных эффектов, развившихся у детей в группах высокого риска.

Медико-демографические процессы на радиоактивно-загрязненных территориях в целом, отражая ситуацию в Российской Федерации, характеризовались большим разнообразием: в 1990–2000 гг. отмечались более низкий уровень рождаемости и более высокая младенческая смертность, преобладание младенческой смертности от врожденных аномалий на радиоактивно-загрязненных территориях по отношению к среднероссийским показателям. Так, в 2001 г. Брянской области (территория, наиболее загрязненная радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС) смертность детей в возрасте до 1 года от врожденных аномалий составила 46,0 на 10 000 родившихся (в РФ — 34,4). Кроме того, на радиоактивно-загрязненных территориях регистрировался высокий уровень перинатальных потерь за счет высокого показателя мертворождаемости. Однако в последующее десятилетие (2001–2009 гг.) эти показатели полностью отражали ситуацию в Российской Федерации.

На загрязненных радионуклидами территориях, по сравнению с общими данными по РФ, продолжается увеличение общей заболеваемости, обусловленное ростом числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом, тяжестью патологии, хронизацией патологических процессов. Неблагополучной остается ситуация с заболеваемостью новообразованиями, уровень которой постоянно превышает среднероссийские значения. Увеличился удельный вес злокачественных форм новообразований, врожденных аномалий развития и хромосомных нарушений.

Когорта внутриутробно облученных детей

Одной из актуальных проблем радиационной медицины является изучение радиационных эффектов у плода, находящегося в момент облучения в утробе матери. Значимость проблемы определена тем, что развивающийся эмбрион, плод при радиационном воздействии на мать получает радионуклиды трансплацентарно. Эффекты пренатального облучения могут быть различными в зависимости от стадии эмбриогенеза на момент облучения. Согласно данным литературы, известны следующие эффекты облучения эмбриона и плода: летальные исходы у эмбриона, пороки развития и другие изменения развития и структуры, умственная отсталость, индуцированные злокачественные новообразования, включая лейкемии, наследуемые эффекты.

В 1986–1987 гг. нами была сформирована когорта внутриутробно облученных детей. Совместно с Санкт-Петербургским НИИ радиационной гигиены

для детей отобранной когорты были определены расчетные, индивидуальные дозы облучения *in utero*, находившиеся в пределах 1,3–9,2 мЗв.

Динамическое наблюдение за детьми позволило сформулировать следующие эффекты внутриутробного облучения в когорте лиц 1986–1987 гг. рождения, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС:

- отмечен незначительный рост мертворождаемости среди плодов, облученных внутриутробно. Среди новорожденных 1986–1987 гг. рождения зарегистрировано увеличение числа недоношенных и маловесных детей;
- в неонатальном и постнеонатальном периодах у облученных пренатально детей выявлены отклонения в иммунном статусе (сдвиг лимфоидных элементов в сторону молодых форм), зарегистрирована частичная транзиторная депрессия красного и белого ростков кроветворения, купировавшаяся самостоятельно, без какой-либо медикаментозной коррекции. Полученные отклонения, с нашей точки зрения, следует рассматривать как эффекты пренатального облучения, развившиеся на ранних стадиях постнатальной жизни ребенка;
- установлено отсутствие достоверного увеличения частоты врожденных пороков развития у детей, облученных *in utero*, в когорте детей 1986–1987 гг. рождения;
- среди наследуемых эффектов в когорте внутриутробно облученных лиц зарегистрированы генетические синдромы и пороки развития, включая фетальный радиационный синдром;
- стохастические, канцерогенные эффекты радиации установлены в виде дополнительных случаев рака щитовидной железы;
- проведенные совместно с НИИ общей генетики РАМН цитогенетические исследования, а также выявленные варианты вторичной иммунной недостаточности с преобладанием пролиферативного типа иммунного ответа свидетельствуют о сохраняющемся высоком риске канцерогенеза у наблюдаемых детей;
- среди лиц 1986–1987 гг. рождения, бывших на момент аварии в периоде внутриутробного облучения (срок гестации 14 нед и более), сохраняется высокий риск развития детерминированной неопухоловой патологии щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб); реализация риска увеличивается в случае отягощенной наследственности по аутоиммунным заболеваниям;
- снижение иммунологической реактивности, увеличение функциональных отклонений у внутриутробно облученных детей, полиорганность клинических проявлений являются весомыми предпосылками и увеличивают риск формирования хронической соматической патологии.

В ходе исследования было установлено, что эффекты пренатального облучения у детей различны и определяются стадией эмбриогенеза на момент действия радиационного фактора. Наиболее низкие характеристики здоровья отмечены у детей, облученных в I триместре внутриутробного развития, получивших в отличие от прочих дополнительное облучение в виде воздействия короткоживущих изотопов ^{131}I . Показано, что реализация рисков онкогенной и не онкогенной радиационно-обусловленной тиреоидной патологии возможна только у детей, находившихся на момент аварии в периоде внутриутробного развития при сроке гестации более 14 нед.

Кроме того, следует подчеркнуть, что у детей, подвергшихся воздействию радиации *in utero* в более поздние сроки после аварии, регистрируется рост врожденных пороков развития и генетических синдромов. Необходимо отметить и появление отдельных случаев тяжелой умственной отсталости среди наблюдаемого контингента.

Когорта детей, родившихся от ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Изучение состояния здоровья потомства от облученных родителей является важной проблемой в силу ряда причин. Во-первых, дети, родившиеся от ликвидаторов, сами непосредственно не были облучены, но сочетанное действие радиации и комплекса неблагоприятных факторов аварии, оказавших влияние на организм их родителей, способно с высокой вероятностью вызвать нежелательные мутации у последующих поколений. Во-вторых, дозовая нагрузка, полученная родителями за относительно короткое время, в большинстве случаев превышает прогнозируемую пожизненную дозу для населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях.

По данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра отмечен, превалирующий рост заболеваемости (практически по всем классам болезней) среди детей, родившихся от ликвидаторов, по сравнению с российскими показателями. Кроме того, нами выявлены неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья детей данной когорты: снижение доли детей 1-й группы здоровья и увеличение доли детей 3-й группы здоровья.

Нами была сформирована когорта детей, родившихся от родителей-ликвидаторов. Проведенное полное клинико-лабораторное обследование детей позволило сделать следующие выводы:

- структура заболеваемости (по обращаемости) детей, родившихся от ликвидаторов, является нетипичной, преобладают болезни нервной системы, болезни органов пищеварения, врожденные аномалии развития, психические расстройства. Болезни соматического профиля (за исключением патологии желудочно-кишечного тракта): заболевания органов дыхания, мочеполовой системы, болезни

крови и кроветворных органов хотя и зарегистрированы, но не являются определяющей патологией данного контингента. В когорте детей от родителей-ликвидаторов отмечается высокая частота встречаемости психических расстройств (10%), обусловленная умственной отсталостью (3,6%; половина случаев представлена тяжелой формой) и задержкой психоречевого развития (2,8%). Среди нарушений психической сферы были также зарегистрированы расстройства поведения, специфические расстройства речевой артикуляции;

- в настоящее время проблема генетических эффектов радиации вышла за рамки генетического риска и стала проблемой прогнозирования здоровья будущих поколений. Врожденные пороки развития среди детей занимают третье ранговое место в структуре заболеваемости и характеризуются рядом особенностей — значительно преобладают пороки костно-мышечной системы, зрительного анализатора, ЦНС, тогда как в РФ в целом преобладают врожденные пороки сердца и системы кровообращения (0,8–2,5%). Частота встречаемости врожденных пороков развития среди детей, родившихся от ликвидаторов, практически в 13 раз превышает фоновый уровень (в РФ — 1,1%);
- новообразования в когорте детей, родившихся от ликвидаторов, составили 3,4% в структуре заболеваемости;
- исследование иммунного статуса показало дискоординацию клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Дискоординация иммунитета (по инфекционно-воспалительному и пролиферативному типам), возможно, на определенных этапах носит компенсаторно-защитный характер.

Следует отметить, что около 91% госпитализированных и обследованных детей имеют различные варианты вторичной иммунной недостаточности. Наличие пролиферативного типа иммунного ответа у части детей — изменение уровня NK-клеток (38%), снижение экспрессии CD25 маркера у большинства в 3–5 раз, дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, увеличение количества CD38+ (активированных предшественников Т-лимфоцитов) может свидетельствовать о сохраняющемся высоком риске развития опухолевых и аутоиммунных заболеваний.

Исследование цитогенетических характеристик подтверждает наличие геномной нестабильности в детской популяции и сужение адаптивных возможностей у потомков, зачатых родителями в сроки не более года после возвращения с работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Когорта детей, подвергшихся облучению ^{131}I (1969–1986 гг. рождения)

Лица, находившиеся на момент аварии в детском и подростковом возрастах, составляют группу наи-

более высокого риска по развитию радиоиндуцированной патологии щитовидной железы. Щитовидная железа ребенка является критическим органом при радиационном воздействии. По нашим данным, накопление радиоактивного йода щитовидной железой детей до 10-летнего возраста превышает поглощенную дозу у взрослых. Поглощенная доза у подростков не отличается от таковой у взрослых. Максимальное накопление радионуклида зарегистрировано у детей от 6 мес жизни до 1,5 лет и связано исключительно с особенностями питания (переход с грудного вскармливания на смешанное или искусственное, введение прикорма в виде каш на молоке из частных, приусадебных хозяйств).

Длительный мониторинг за состоянием здоровья детей, подвергшихся воздействию короткоживущих радионуклидов, выявил следующие радиационные эффекты в этой когорте:

- не установлено ранних проявлений в виде острого лучевого тиреоидита и последующего развития гипотиреоза при воздействии радиоактивного йода на щитовидную железу детей и подростков в результате ЧАЭС;
- наличие стохастических радиационных эффектов выразилось появлением дополнительных случаев рака щитовидной железы, характеризующегося определенными клинико-эпидемиологическими особенностями.

Зарегистрировано увеличение заболеваемости и распространенности рака щитовидной железы среди детской популяции радиационно-загрязненных территорий, в то время как заболеваемость раком щитовидной железы у детей, родившихся после аварии на ЧАЭС и не подвергавшихся воздействию радиоактивного йода (дети 1987 и последующих годов рождения), не превысила фоновых значений.

Минимальный латентный период радиационно обусловленного рака щитовидной железы составил 5 лет. Соотношение заболевших мальчиков и девочек в возрастном периоде 0–4 года составило 1:1, в более старших возрастных периодах сохранилось традиционное соотношение — 1:3.

Преобладающая (в 70–95%) морфологическая форма заболевания — папиллярный рак. Установлено агрессивное течение рака — в 40% случаев заболевания, выявленного на ранних стадиях, имелись метастазы в регионарные лимфатические узлы и в 4% — в легкие. Отмечена ранняя манифестация заболевания у детей из «Чернобыльского региона» по отношению к радиационно-чистым террито-

риям — средний возраст детей из радиационно-загрязненных территорий на момент установления диагноза составил 10 лет 3 мес, у детей из радиационно-чистых территорий — 12 лет 2 мес.

Наибольшая поглотительная способность радиоактивного йода щитовидной железой детей отмечена в возрастной группе 0–10 лет (максимальная в возрастной группе 6 мес — 1,5 года). Реализация канцерогенного эффекта наиболее высока в возрастные периоды 0–3, 10–14, 15–18 лет (возраст на момент аварии).

Детерминированные эффекты у детей, подвергшихся воздействию радиоактивного йода, выразились в нарушении гипотифарно-тиреоидного статуса с тенденцией к гиперфункции (относительные гипотиреотропинемия, тироксинемия, повышенный уровень тиреоглобулина). Отмеченные радиационные эффекты характерны для доз от 75 до 1000 сГр. Нарушения антитиреоидного иммунитета зарегистрированы в большей степени у детей с поглощенной дозой на щитовидную железу от 75 до 200 сГр.

Выводы

В каждой когорте детей, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, зарегистрированы эффекты, подтверждающие этиопатогенетическую роль воздействия ионизирующего излучения.

До настоящего времени одним из доказанных стохастических эффектов радиационного воздействия остается рак щитовидной железы.

К детерминированным неопухолевым эффектам относится аутоиммунная патология щитовидной железы.

К группам высокого риска по развитию радиационно-индуцированной патологии щитовидной железы следует относить когорты детей, подвергшихся внутриутробному облучению; детей, эвакуированных из зон обязательного отселения и жесткого контроля; детей, подвергшихся хроническому комбинированному облучению радиоизотопами цезия и йода.

Зарегистрированы генетические синдромы и выявлены эмбриотоксические эффекты в группах радиационного риска (внутриутробно облученные дети, 1–2-е поколение от облученных родителей), этиопатогенетическая роль радиации в развитии которых требует дальнейшего уточнения.

Выявленные цитогенетические отклонения свидетельствуют о нестабильности генома, сопряженного с иммунными нарушениями у детей из групп высокого радиационного риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е. Концепции риска болезни и безопасности здоровья ребенка. Рос вестн перинатол и педиат 1994; 3 (Приложение): 44. (Vel'tishhev YU.E. Concepts of risk of an illness and safety of health of the child. Ros vestn perinatol i pediat . 1994; 3 (Suppl): 44.)
2. Засимова И.В. Состояние здоровья и иммунобиологическая реактивность детей раннего возраста, родившихся у женщин, облученных в результате проживания после аварии на Чернобыльской АЭС на территории, зараженной ионизирующей радиацией: Автореф. дис. ... канд.

мед. наук. М 1992; 24. (Zasimova I.V. State of health and immunobiological reactivity of the children of early age who were born at the women irradiated as a result of accommodation after the Chernobyl accident in the territory infected with the ionizing radiation: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 1992; 24.)

3. Яковлева И.Н., Балева Л.С. Особенности иммунитета у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации в детском возрасте. *Вопр гематол/онкол и иммунопатол в педиатрии* 2006; 5: 1: 22–31. (Yakovleva I.N., Baleva L.S. Immunologic particularities in persons low doses radiation-exposed in childhood. *Vopr gematol/onkol i immunopatol v pediatrii* 2006; 5: 1: 22–31.)

Поступила 09.06.15

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

24-25 ноября 2015 года в г. Казани состоится XII Российская конференция «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», VI Конференция педиатров-нефрологов ПФО, IV Конференция детских гастроэнтерологов Приволжского федерального округа, III Конференция неонатологов ПФО

Место проведения: г. Казань, Гостинично-развлекательный комплекс «Корстон-Казань», ул. Н.Ершова, 1А

Организаторы конференции: Министерство здравоохранения РТ, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ МЗ РФ, Казанский государственный медицинский университет, Казанская государственная медицинская академия, Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ.

В рамках конференции планируется проведение образовательных школ и семинаров для врачей, клинических разборов.

Участники конгресса:

- руководители служб охраны материнства и детства территорий России,
- главные специалисты органов управления здравоохранения и регионов России,
- главные врачи детских больниц, поликлиник, детских диагностических центров,
- ведущие ученые в области педиатрии и детской хирургии,
- практические врачи-педиатры и детские хирурги, детские инфекционисты, детские неврологи, неонатологи, детские стоматологи.

Всю интересующую информацию Вы можете получить по контактным телефонам оргкомитета и на сайте конференции.

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА КОНФЕРЕНЦИИ:

420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49, КГМУ Минздрава РФ, оргкомитет Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе».

Контактные телефоны:

**тел.-факс (843) 267-81-00 (профессор Владимир Алексеевич Анохин),
+7(917)2696471 (Светлана Николаевна Власова)
e-mail: tatexpo@mi.ru, vlasova987@rambler.ru (Светлана Власова)**

Особенности физического развития глубоконедоношенных детей

Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова

ОСП им. Н.И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ, Москва

Specific features of physical development in extremely premature infants

G.A. Alyamovskaya, E.S. Keshishian, E.S. Sakharova

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Обзор литературы посвящен особенностям физического развития недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Описаны закономерности прироста основных показателей физического развития (массы и длины тела, окружности головы) с момента рождения и на протяжении всего первого года жизни. Показано влияние генетических факторов, особенностей течения неонатального периода, сопутствующей патологии, различных видов вскармливания на темпы прироста показателей физического развития. Подчеркнута роль раннего начала энтерального питания, длительного применения обогащенного питания у недоношенных маловесных детей с целью коррекции энергетического дефицита, возникающего в связи с преждевременным рождением. Описана взаимосвязь отдаленных исходов физического и психомоторного развития у недоношенных маловесных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, низкая масса при рождении, длина тела, вскармливание, смесь «после выписки».

The literature review deals with the specific features of physical development in extremely premature infants weighing less than 1500 g at birth. It describes the regularities of an increment in basic physical development parameters (weight, height, and head circumference) within the first year of life. Genetic factors, the specific features of a neonatal period, comorbidity, and different feeding types are shown to affect the increment rates of the physical development parameters. Emphasis is placed on the early initiation of enteral feeding and on the long-term use of fortified foods in low birthweight premature babies for the correction of energy deficiency resulting from preterm birth. The review shows that there is a relationship of the long-term outcomes of physical and psychomotor developments in low birthweight premature babies.

Key words: premature infants, low birthweight, height, feeding, discharge formula.

Большинство детей, родившихся с низкой или экстремально низкой массой тела, имеют отставание в физическом развитии на протяжении первых трех лет жизни, причем большинство проведенных клинических исследований показывают прямую зависимость низких темпов прироста показателей физического развития от массы тела при рождении [1–6]. Изучение этой проблемы стало особенно актуальным в связи с совершенствованием методов выхаживания и переходом на новые критерии живорождения, когда шанс выжить появился у новорожденных с гестационным возрастом 22 нед (Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации №1687 от 27.12.2011) [7].

Сам по себе диагноз «задержка развития» устанавливается при стабильно низких показателях массы, длины тела и окружности головы в течение двух и более измерений; а в качестве границы между нормой и патологией в большинстве стран принята 10-я центиль соответствующих весовых кривых [6].

A. Dusick и соавт. (2003) показали, что 46% детей с экстремально низкой массой тела при рождении к 18 мес скорригированного возраста имели показатели массы тела менее 10-й центили, 43% детей – низкие показатели длины тела и окружности головы [2]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Канаде, С. Mercier и соавт. (2010) показали, что из 8636 детей с экстремально низкой массой тела при рождении значения массы тела к 18 мес скорригированного возраста менее 10-й центили отмечались у 46% (из них у 31,3% – менее 3-й центили), окружности головы менее 10-й центили – у 21,8% детей (причем у 11,3% – менее 3-й центили), а 16,2% детей имели сочетанные низкие показатели физического развития [8]. При этом риск отставания в физическом развитии у детей равного гестационного возраста был тем выше, чем меньше масса ребенка [1–2, 8–9].

Темпы физического развития в неонатальном периоде (точнее, до достижения недоношенным ребенком 44 нед постконцептуального возраста) отличаются от таковых у плода, что связано с огромной разницей в энергетических затратах при внутриутробном и внеутробном существовании. В течение III триместра происходит стремительный рост всех внутренних органов, значительное увеличение жировой и тощей массы плода, формируются запасы бурого жира, играющие роль энергетических депо у доношенного новорожденного в течение первых

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:11–18

Адрес для корреспонденции: Алямовская Галина Александровна — врач-педиатр отделения раннего возраста Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., руководитель указанного Центра

Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., врач-педиатр указанного Центра 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

месяцев жизни, а также происходит накопление кальция и фосфора. Очевидно, что у 24-недельного плода потребность в энергии намного выше по сравнению с 38-недельным [10, 11]. В случае преждевременного рождения процессы поступательного роста плода нарушаются. У недоношенного ребенка в первую неделю после рождения происходит постнатальная потеря массы тела, главным образом за счет экстрацеллюлярной жидкости, а с начала второй недели жизни начинается прирост массы тела, напоминающий таковой при внутриутробном развитии. Первоначальная потеря массы, по данным разных авторов, восстанавливается в период с 8-х по 24-е сутки (в среднем на 16–19-й день), причем дети с меньшей массой тела при рождении имеют большую величину первоначальной потери массы тела и большую длительность периода ее восстановления [12, 13]. Европейские исследования утверждают, что масса тела при рождении менее 1500 г в сочетании с низкими показателями массы относительно гестационного возраста является прогностически неблагоприятным признаком в отношении исходов физического развития во все возрастные периоды [1, 6, 14]. Кроме того, потеря более 15% массы тела с последующим медленным восстановлением говорит о трудностях адаптации ребенка и также является неблагоприятным признаком для прогноза физического развития в первые 2 года жизни [15, 16].

После окончания неонатального периода описано несколько вариантов развития. Результаты международного мультицентрового исследования, проведенного под эгидой Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), показали, что одни глубоконедоношенные дети сохраняют низкие темпы прироста показателей физического развития и к 40 нед постконцептуального возраста имеют массу и длину тела, отличающиеся от таковых у доношенных новорожденных на 2 и более стандартных отклонения [17].

Другие — после 28 дней жизни наращивают темпы прироста физического развития в соответствии с внутриутробным приростом плода. При этом дети с массоростовыми показателями при рождении, соответствующими гестационному возрасту, имеют плавный стабильный прирост, а дети с низкими массоростовыми показателями для гестационного возраста чаще демонстрируют стремительный прирост, так называемый «скачок» показателей физического развития к 40 нед постконцептуального возраста. Стремительный прирост (catch-up growth) развития определяется как быстрое увеличение значений массоростовых показателей (на 1–2 стандартных отклонения) и достижение средней нормы в популяции. По данным разных исследователей, примерно 80% недоношенных детей демонстрируют такой прирост массы, длины тела и окружности головы с первых месяцев жизни (после первоначальной потери массы

тела) или в другие временные промежутки в течение первого—второго, а по некоторым данным, — третьего года жизни [18, 19].

Факторы, влияющие на прирост массоростовых показателей и определяющие возраст начала и продолжительность стремительного прироста, окончательно не ясны. В исследованиях повышенное внимание уделяется динамике прироста массы тела, поскольку известно, что скорость прироста длины тела у недоношенных детей в большей степени генетически детерминирована и определяется ростом родителей, хотя выраженность «скачка» может быть разной в зависимости от гестационного возраста ребенка [20].

К факторам, оказывающим неблагоприятное воздействие на темпы прироста массоростовых показателей в неонатальном периоде у недоношенных детей, относятся:

- экстремально низкая масса тела при рождении;
- гестационный возраст менее 27 нед;
- длительная респираторная поддержка;
- тяжесть сопутствующей патологии (бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит);
- мужской пол ребенка [1, 21].

В исследовании G. Powers и соавт. (2008), проведенном в Испании, показано, что около 48% детей, рожденных на 23–26-й неделе гестации, к 12 мес скорректированного возраста имеют массу тела менее 10-й центили, а сроки восстановления темпов ее прироста коррелируют со степенью недоношенности. Дети с гестационным возрастом более 27 нед «догоняют» в развитии своих доношенных сверстников примерно к 30 месяцам жизни, в то время как более половины детей, родившихся в 23–26 нед гестации, к трем годам фактического возраста ни по массе тела, ни по приросту окружности головы им не соответствуют [22]. В исследовании, проведенном в Швеции, у 247 недоношенных детей с гестационным возрастом менее 26 нед также отмечены низкие темпы прироста массы и длины тела до 3 мес скорректированного возраста. В последующем темпы прироста массы тела увеличились, и к 11 годам у 90% детей показатели массы тела отличались от таковых у доношенных сверстников менее чем на 2 стандартных отклонения, хотя значения массы тела у мальчиков были примерно на 5 кг меньше по сравнению с доношенными сверстниками. У недоношенных девочек статистически значимая разница по массе тела в сравнении с доношенными сверстницами нивелировалась после 7-летнего возраста [23].

Показатели длины тела также остаются низкими до 3 мес скорректированного возраста, но к 11 годам только у 6% обследуемых детей отмечались показатели роста, отличающиеся от нормативных значений в пределах двух стандартных отклонений. Как и в ситуации с массой тела, к 11 годам недоношенные мальчики были в среднем на 5,7 см ниже (девочки — на 3,1 см ниже), чем доношенные сверстники. Низкие значения

индекса массы наблюдались до 5 лет, а к 7 годам разница в целом между исследуемой и контрольной группами недоношенных детей нивелировалась, хотя у недоношенных мальчиков показатели индекса массы тела нормализовались в среднем к 9 годам [23, 24].

Прирост окружности головы, согласно данным шведских исследователей, остается низким до 6 месяцев скорректированного возраста и далее, в отличие от прироста массы и длины тела. К 11 годам малые значения окружности головы сохранялись у 22% недоношенных детей, при этом окружность головы у мальчиков была в среднем на 2 см меньше (у девочек — на 1,2 см) по сравнению с нормой [23].

Взаимосвязь исходов физического и психомоторного развития у глубоконедоношенных детей

Проведенные исследования подтверждают немаловажную роль питания глубоконедоношенного ребенка в процессе выхаживания; его влияние на динамику прироста показателей как физического, так и психомоторного развития. Недостаточное питание в критические периоды развития головного мозга (в первые 2 года жизни ребенка) приводит к снижению количества нервных клеток в мозге, а следовательно, к нарушениям поведения, обучения, памяти. Использование магнитно-резонансной томографии у глубоконедоношенных детей с перинатальными поражениями головного мозга показало, что дети, получающие адекватное по содержанию белка и калорий питание, имеют больший диаметр аксонов кортикоспинального тракта и большую окружность головы [25]. Другими словами, дети с аналогичными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС могут иметь разные исходы психомоторного развития в зависимости от питания на первом—втором этапах выхаживания. С. Nosarti и соавт. (2002) показали, что у недоношенных детей, особенно у мальчиков, вскармливаемых специализированными смесями для недоношенных в первые месяцы жизни, двигательные нарушения встречаются с меньшей частотой по сравнению с детьми, получавшими стандартную адаптированную молочную смесь [26].

Многочисленные европейские исследования показали, что глубоконедоношенные дети, у которых прирост окружности головы составляет более 0,9 см в неделю, а прибавка массы тела — более 18 г/кг в сутки в периоде выхаживания, к 22 мес скорректированного возраста гораздо реже имеют неблагоприятный исход физического и психомоторного развития. Значения показателей физического развития менее 10-й центили у них также отмечаются значительно реже по сравнению с детьми с более низкими темпами физического развития в указанные сроки [2, 14, 25, 27]. У детей, быстро восстановивших первоначальную потерю массы тела и имеющих стабильный прирост массоростовых показателей на протяжении первых месяцев жизни, частота детского церебрального пара-

лича и снижения индекса психомоторного развития по шкале Бейли менее 70 была достоверно ниже [28]. В то же время дети с задержкой физического развития имеют более высокий риск формирования неврологической патологии и нуждаются в пристальном наблюдении на протяжении первых трех лет жизни [22].

Факторы, определяющие динамику физического развития у глубоконедоношенных детей

Согласно В. Koletzko и соавт. (2013), темпы физического развития ребенка в первые месяцы и годы жизни определяются множеством факторов — пищевых, эндокринных, генетических, при этом каждый фактор играет важную роль в различные возрастные периоды [29]. В зависимости от сроков воздействия можно выделить пренатальные (наследственно обусловленные) и постнатальные факторы, влияющие на темпы прироста показателей физического развития у глубоконедоношенных детей.

Пренатальные (генетические) факторы. Существует теория, согласно которой кривая роста плода и его адаптационные возможности к различным воздействиям в пре- и постнатальном периодах могут быть генетически детерминированы начиная с момента зачатия [13]. В частности, размеры плода определяются полиморфизмом промоторов гена инсулина. На рост и развитие плода оказывают влияние как материнские, так и отцовские гены. Научные исследования показали, что геномный импринтинг гена инсулиноподобного фактора роста ИРФ-2 влияет на формирование фетоплацентарных взаимодействий и, следовательно, на поступление питательных веществ к плоду. Есть предположение, что генетический полиморфизм d3-изоформы рецептора гормона роста и R23K полиморфизм в гене глюкокортикоидных рецепторов также могут быть связаны с более высокими темпами прироста показателей физического развития у недоношенных детей в периоде раннего детства [30, 31].

Постнатальные факторы. Наличие нозокомиальной инфекции, некротизирующего энтероколита, тяжелое течение бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковые кровоизлияния тяжелой степени являются факторами риска нарушения физического развития у недоношенных с малой массой тела детей. Эти заболевания определяют патофизиологические механизмы задержки физического развития, поскольку при тяжелом воспалении в организме идут катаболические процессы, сопровождающиеся поражением головного мозга. Поскольку наличие инфекционного процесса повышает потребность в питательных веществах, формируется порочный круг, когда при невозможности поддержания адекватного нутритивного статуса страдает иммунная система (и клеточное, и гуморальное звено), повышается восприимчивость к заболеваниям, а прибавка в массе снижается [21]. Отрицательное воздействие на при-

бавку массы в постнатальном периоде оказывает применение стероидов с целью коррекции респираторных нарушений, причем прибавка массы тем ниже, чем длительнее прием препаратов [32].

Многоплодная беременность также является фактором риска отставания в физическом развитии, по крайней мере в первые месяцы жизни. I. Olsen и соавт. (2002) приводят данные, согласно которым в случае многоплодной беременности в первый месяц жизни дети прибавляют на 0,9 г/кг в сутки меньше, чем при одноплодной беременности [32]. При анализе взаимосвязи между неонатальными и родительскими факторами и исходами физического развития у мальчиков была обнаружена корреляция с уровнем образования матери, расой, многоплодной беременностью, а также тяжестью респираторного дистресс-синдрома в неонатальном периоде [20].

Также описано влияние сопутствующей патологии, в частности, некротизирующего энтероколита и бронхолегочной дисплазии. S. Hintz и соавт. (2005) показали, что дети, перенесшие оперативное вмешательство в связи с некротизирующим энтероколитом, к 18–22 мес скорректированного возраста значительно чаще имеют показатели физического развития менее 10-й центили [4]. Задержка физического развития при некротизирующем энтероколите ассоциируется с задержкой психомоторного развития, а также с высоким риском формирования неврологических нарушений [4, 33].

Бронхолегочная дисплазия обнаруживается у 6,7–49% детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г [34]. Низкие темпы прироста длины и массы тела, выявляемые у $\frac{1}{3}$ больных бронхолегочной дисплазией, могут быть результатом низкого стартового потенциала роста в неонатальном периоде вследствие энергетической недостаточности при искусственной вентиляции легких, больших затрат на минутную легочную вентиляцию, более высокого уровня обмена веществ, длительно сохраняющейся дыхательной недостаточности [35–37]. Длительная потребность в дополнительном кислороде и невозможность перехода на полное энтеральное питание при бронхолегочной дисплазии создают предпосылки для отставания в физическом развитии на протяжении всего периода раннего детства примерно у 50% детей с гестационным возрастом 26 нед и менее [22, 37, 38].

И все же имеется гипотеза, согласно которой сами по себе перинатальные факторы не являются единственной причиной нарушения физического развития, что позволяет надеяться на возможности его регуляции за счет изменения питания [27].

Прирост показателей физического развития у детей в зависимости от питания в первые месяцы жизни

A. Lucas и соавт. (2005) при длительном наблюдении за недоношенными детьми показали, что питание ребенка в течение первых месяцев жизни имеет

наибольшее влияние на формирование скелета, познавательное развитие и здоровье в целом [40]. Многочисленные исследования во всем мире приводят данные об отрицательном воздействии неадекватного питания у недоношенных детей в неонатальном периоде на отдаленные исходы их физического и психомоторного развития [25, 41–43].

По данным W. Heird и соавт. (2008), дети с низкой массой тела при рождении, не получающие адекватного количества аминокислот и белка сразу после рождения, за счет преобладания катаболических процессов теряют 90–180 мг/кг в сутки азота с мочой, что эквивалентно 0,6–1,2 г/кг белка (из эндогенных запасов). Длительно продолжающаяся потеря белка ведет не только к потере массы, но и к мышечной слабости, что имеет значение для детей с дыхательными нарушениями, а также к снижению реактивности иммунной системы, следовательно, к повышению заболеваемости и смертности [42]. Адекватное питание необходимо не только для прироста массы тела. Показано также, что большее поступление белка и энергии недоношенному ребенку способствует росту областей мозга, ответственных за познавательные функции [37, 38]. I. Brandt и соавт. (2003) приводят данные о том, что повышение калорийности питания в течение первых 10 дней жизни у детей с массой тела при рождении менее 1500 г способствует улучшению прироста окружности головы при выписке. К 6-летнему возрасту у детей, получавших обогащенное питание, отмечается более высокий индекс психомоторного развития [43].

Основной акцент в настоящее время делается на обеспечение недоношенного ребенка достаточным количеством белка. Многочисленные исследования показывают, что недостаточное поступление белка в постнатальном периоде усугубляет энергетический дефицит и способствует его персистенции на протяжении первого месяца жизни и далее [20, 29, 32, 33, 35, 42, 45–48]. В то же время дополнительная дотация 1 г/кг белка в день увеличивает прирост массы тела на 4 г/кг в сутки [49], а также ассоциируется с показателями роста и массы тела более 10-й центили к 18 мес скорректированного возраста [32].

Оптимальным продуктом для вскармливания младенца является материнское молоко, поэтому в настоящее время во всем мире проводятся мероприятия, направленные на поддержку грудного вскармливания. По данным P. Sisk и соавт. (2008), дети с массой тела при рождении менее 1250 г, получающие грудное молоко в количестве 50% и более от суточного объема питания, быстрее переходят на полный объем энтерального питания, имеют значительно меньший риск развития некротического энтероколита и реализации инфекционного процесса [49]. Использование обогастителей грудного молока в неонатальном периоде позволяет обеспечить недоношенного ребенка необходимым коли-

чеством белка, а также способствует длительному сохранению грудного вскармливания, что является важным аспектом для физического и психомоторного развития ребенка. Обогащение питания глубоконедоношенных детей привело к повышению темпов физического развития на протяжении первых месяцев жизни. Согласно исследованию A. Franz и соавт. (2009), у детей, получающих обогащенное молоко или специализированную молочную смесь с первых суток жизни, прирост показателей физического развития к моменту выписки отличается от нормы в пределах одного центильного диапазона [27].

Взаимосвязь темпов прироста показателей физического развития с питанием после выписки из стационара

В настоящее время данных о наличии связи между питанием после выписки из стационара и физическим и психомоторным развитием глубоконедоношенных детей недостаточно. Зарубежные исследования показали, что к 40–44-й неделе от зачатия у подавляющего числа недоношенных детей сохраняются особенности метаболизма и потребность в повышенном количестве макро- и микронутриентов (особенно белков, жирных кислот и электролитов) и энергии, что требует продолжения обогащения питания и после выписки из стационара, однако временные сроки окончательно не определены, а большинство исследователей подчеркивают необходимость индивидуального подхода [40, 42].

Темпы прироста показателей физического развития у детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании, различаются. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, на протяжении всего периода раннего детства имеют большую ежемесячную прибавку массы тела по сравнению с детьми на грудном вскармливании. При этом, по данным A. Lucas и соавт. (2001), R. Cooke (2010), разница в массе тела к 12 мес жизни составляет около 400 г при продолжительности грудного вскармливания 9 мес и 600–650 г при сохранении грудного вскармливания до 12 мес [14, 54, 58].

Другие исследования, наоборот, подчеркивают важность грудного вскармливания для недоношенного ребенка после выписки из стационара. Так, у детей на грудном вскармливании риск ожирения в возрасте 6–7 лет достоверно ниже (2,8% против 4,5%), причем каждый дополнительный месяц грудного вскармливания снижает риск развития ожирения в старшем возрасте на 4% [44, 49].

При сравнении массоростовых показателей к двухлетнему возрасту у доношенных детей в зависимости от вида вскармливания выяснилось, что у детей, находившихся на искусственном вскармливании, независимо от содержания белка в смеси, показатели роста и массы тела были выше, чем у детей, получавших грудное вскармливание. Концентрация инсу-

линоподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) в крови у них была на 60% выше, чем у детей, находившихся на грудном вскармливании, и у детей, получавших искусственную смесь с меньшим содержанием белка. У детей этой группы отмечалось также повышение уровня С-пептида в моче и соотношения С-пептид/креатинин, свидетельствующее о повышении секреции инсулина (что подтверждалось также более низким уровнем глюкозы в крови). Проведенное исследование позволило предположить, что ИПФР-1 является главным фактором, определяющим прибавку в массе в течение периода детства. При этом дети, получавшие молочные смеси с высоким содержанием белка, имеют значительно более высокие показатели ИПФР-1 в периоде раннего детства, а в зрелом возрасте показатели ИПФР-1 у них значительно ниже (по сравнению с детьми, длительно находившимися на грудном вскармливании), что повышает риск развития ишемической болезни сердца и диабета. Поэтому грудное вскармливание в периоде раннего детства оказывает защитное воздействие, снижая риск ожирения и развития сопутствующей патологии в зрелом возрасте [33, 54]. Кроме того, по данным W. Heird (2008), у недоношенных детей, длительно находившихся на грудном вскармливании, к 18 мес скорригированного возраста показатели психомоторного развития были выше в сравнении с детьми на всех видах искусственного вскармливания [42, 43].

С целью увеличения темпов физического развития, реализации «скачка развития» у детей с очень низкой массой тела при рождении была предложена двухэтапная система вскармливания, в настоящий момент включенная в стандарты выхаживания недоношенных детей на территории Российской Федерации. Двухэтапная система предусматривает применение обогащенной жидкой смеси, используемой в отделениях стационарного выхаживания, и сухой адаптированной смеси для вскармливания в домашних условиях. Последняя имеет более низкое содержание белка по сравнению со смесью I этапа, но большее содержание белка и микроэлементов (кальция, фосфора и т.д.) по сравнению с обычной адаптированной молочной смесью [49, 51–54]. Промежуточное содержание белка делает возможным использование смеси «после выписки» на протяжении длительного времени — до 9–12 мес [54, 55] (в зависимости от прибавки массы тела ребенка и под контролем уровня белка на 1 кг массы) [18].

Анализируя данные зарубежной литературы, можно сказать, что в настоящий момент вопрос об универсальной стратегии вскармливания недоношенных детей после выписки из стационара окончательно не решен. Согласно рекомендациям ESPGHAN, дети, имеющие массу тела в соответствии с постменструальным возрастом к моменту выписки, должны вскармливаться грудным молоком или стандартной молочной смесью. Хотя эта рекомендация вызывает

трудности у врачей, поскольку не всегда возможно правильно определить постменструальный возраст ребенка. Дети с недостаточной массой должны вскармливаться грудным молоком с добавлением фортификатора, а при искусственном вскармливании — смесью «после выписки», по крайней мере, до 44–48 нед постконцептуального возраста [15].

Тактика выхаживания и ее влияние на показатели физического развития глубоконедоношенных детей

В настоящее время проводится анализ взаимосвязи между тактикой выхаживания и исходами физического и психомоторного развития детей. Результаты исследования К. Peters и соавт. (2003), проведенного в Канаде, показали, что недоношенные дети с массой тела при рождении менее 1250 г, выхаживающиеся в оптимизированных условиях, лучше прибавляют в массе; у них меньше продолжительность госпитализации и на 20% меньше случаев формирования бронхолегочной дисплазии. Эти дети имеют более высокие индексы психомоторного развития по шкале Bayley в 9 и 12 мес, а к 18 мес скорректированного возраста частота неврологических нарушений и задержки развития у них ниже на 20% по сравнению с детьми, выхаживающимися по традиционным методикам [56]. Аналогичные данные представлены В. Stephens и соавт. (2009), показавшими, что только около 30% детей с экстремально низкой массой тела, находящихся на неинвазивной искусственной вентиляции легких и получающих раннее энтеральное питание, к 18 мес скорректированного возраста имели низкие показатели физического развития, индекс психомоторного развития менее 70 отмечался только у 22% детей. При этом была выявлена стойкая корреляция

между поступлением аминокислот и энергии в первую неделю жизни; каждое увеличение на 10 ккал/кг в сутки ассоциировалось с увеличением индекса психомоторного развития к 18 мес скорректированного возраста на 4,6 балла [57].

Заключение

Столь пристальное внимание динамике физического развития уделяется потому, что рост и развитие, ключевые характеристики периода детства, являются основными маркерами здоровья и адекватного питания. По мнению ряда исследователей, конституциональные типы, сложившиеся к периоду младшего возраста, в 70–85% случаев остаются постоянными [59]. Снижение основных показателей физического развития (роста, массы тела, окружности головы) в детском возрасте достоверно чаще ассоциируется с высокой заболеваемостью [29, 45, 62]. Безусловно, физическое развитие глубоконедоношенных детей зависит от влияния множества факторов и имеет определенные закономерности. Несмотря на все усилия неонатологов, реаниматологов, педиатров, не всегда удается достичь оптимальных темпов прироста массоростовых показателей у недоношенного ребенка как в неонатальном периоде, так и после выписки из стационара, особенно это касается детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Подводя итог, можно сказать, что сочетание оптимальных условий выхаживания в неонатальном периоде, адекватного вскармливания недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г позволяет улучшить показатели здоровья у большинства из них и достичь к концу первого года жизни соответствующих возрасту показателей физического и психомоторного развития.

ЛИТЕРАТУРА

- Clark R.H., Thomas P., Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003; 111: 986–990.
- Dusick A.M., Poindexter B.B., Echrecranz R.A. et al. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin perinatol* 2003; 27: 302–310.
- Ehrenkranz R.A., Younes N., Lemons J.A. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104: 280–289.
- Hintz S.R., Kendrick D.E., Stoll B.J. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 115: 696–703.
- Sherman M.P., Shoemaker C.T. Follow-Up of NICU Patient. *Pediatrics* 2004; 114: 5: 1377–1397.
- Casey P.H., Whiteside-Mansell L., Barrett K. et al. Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. *Pediatrics* 2006; 118: 3: 1078–1086.
- Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации №1687 от 27.12.2011; <http://m.rg.ru/2012/03/23/kriterii-rozhd-dok.html> (The Order of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation №1687 of 27.12.2011; <http://m.rg.ru/2012/03/23/kriterii-rozhd-dok.html>).
- Mercier C.E., Dunn M., Ferrelli K.R. et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford Network: 1998–2003. *Neonatology* 2010; 97: 329–338.
- Embleton N.E., Pang N., Cooke R.J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001; 107: 2: 270–273.
- Суржик А.В. Современные продукты для вскармливания недоношенных детей. *Педиатрическая фармакол* 2012; 9: 4: 106–110. (Surgik A.V. Contemporary products for feeding of premature babies. *Pediatricheskaya farmakol* 2012; 9: 4: 106–110.)
- Velaphi S. Nutritional requirements and parenteral nutrition in preterm infants. *S Afr J Clin Nutr* 2011; 24: 3: 27–31.
- Anchieta L.M., Xavier C.C., Colosimo E.A. Growth of preterm newborns during the first 12 weeks of life. *J de Pediat* 2004; 80: 267–276.
- Euser A.M., de Wit C.C., Finken M.J.J. Growth of preterm born children. *Hormone Res* 2008; 70: 319–328.
- Cooke R.J. Postnatal growth and development in the pre-

- term and small for gestational age infants. In: Importance of growth for health and development. A. Lucas, M. Makrides, E. Ziegler (eds). Nestle Nutr Inst Workshop Ser Pediat Program 2010; 65: 85–98.
15. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. JPN 2010; 50: 1: 85–91.
 16. Lucas A., Fewtrell M.S., Morley R. et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for post-discharge preterm infants. Pediatrics 2001; 108: 3: 703–711.
 17. Aggett P.J., Agostoni C., Axelsson I. et al. Feeding preterm infants after hospital discharge. A Commentary by ESPGHAN Committee on nutrition. J Pediatr 2006; 42: 596–603.
 18. Jordan I.M., Robert A., Francart J., Putet G. Growth in extremely low-birth-weight infants up to the three years. Biol Neonate 2005; 88: 57–66.
 19. Trebar B., Traunecker R., Selbman H.K., Ranke M.B. Growth during the first two years predicts pre-school height in children born very-low-birth-weight (VLBW): results of a study of 1320 children in Germany. Pediatr Res 2007; 62: 209–214.
 20. Hack M., Schluchter M., Cartar L. et al. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. Pediatrics 2003; 112: e30–38.
 21. Adair L.S. Developing world perspective: the importance of growth for short term health. Nestle Nutr Inst Workshop Ser Pediat Program 2010; 65: 71–83.
 22. Powers G.C., Ramamurthy R. et al. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population. Pediatrics 2008; 122: 1258–1265.
 23. Farooqi A., Hagglof B., Sedin G., Gothefors L. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 week's gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. Pediatrics 2006; 118: e1452–1465.
 24. Thomas P., Peabody J., Turnier V., Clark R.H. A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. Pediatrics 2000; 106: 2: E21.
 25. Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R. et al. Growth in neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics 2006; 117: 1253–1261.
 26. Nosarti C., Al Asady M.H., Frangou S. et al. Adolescents who were born very prematurely have decreased brain volumes. Brain 2002; 125: 1616–1623.
 27. Franz A.R., Pohlandt F., Bode H. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5,4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutrition support. Pediatrics 2009; 123: e101–109.
 28. Ehrenkranz R.A., Younes N., Lemons J.A. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics 1999; 104: 280–289.
 29. Koletzko B., Beyer J., Brands B. et al. Early influences of nutrition on postnatal growth. Gillman MW, Gluckman PD, Rosenfeld RG: Recent advantages in growth research: Nutritional, Molecular and Endocrine Perspectives. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2013; 71: 11–27.
 30. Finken M.J., Meulenbelt I., Dekker F.W. et al. The 23K variant of the R23K polymorphism in the glucocorticoid receptor gene protects against postnatal growth failure and insulin resistance after preterm birth. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 12: 4777–4782.
 31. Schreiner F., Stutte S., Bartmann P. et al. Association of the growth hormone receptor d3-variant and catch-up growth of preterm infants with birth weight of less than 1500 grams. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 11: 4489–4493.
 32. Olsen I.E., Richardson D.K., Schmid C.H. et al. Intersite differences in weight growth velocity of extremely premature infants. Pediatrics 2002; 110: 1125–1131.
 33. Линчевский Г.Л., Головкин О.К., Воробьева О.В. Некротический энтероколит новорожденных. Здоровье ребенка 2007; 1: 4: 15–19 (Linchevskiy G.L., Golovko O.K., Vorobieva O.V. Necrotizing enterocolitis in newborns. Zdravie rebenka 2007; 1: 4: 15–19.)
 34. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей. М 2010; 156. (Ovsyannikov D.Y. The system of medical assistance in children with bronchopulmonary dysplasia. The Manual for practice medicines. Moscow 2010; 156.)
 35. Deulofeut R., Critz A., Adams-Chapman I. Avoiding hyperoxia in infants 1250g is associated with improved short and long-term outcomes. J Perinatol 2006; 26: 3: 700–705.
 36. Oh W., Poindexter B.B., Peritt R. Association between fluid and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. J Pediatr 2005; 147: 786–790.
 37. Bakewell-Sachs S., Medoff-Cooper B., Escobar G.J., Silber J.H. Infant functional status: the timing of physiologic maturation of premature infants. Pediatrics 2009; 123: e878–886.
 38. Furman L., Minich N., Hack M. Correlates of lactation in mothers of very low birth weight infants. Pediatrics 2002; 109: e57–63.
 39. Theile A.R., Radmacher P.G., Anschutz T.W. et al. Nutritional strategies and growth in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia over the past 10 years. J Perinatol 2012; 32: 2: 117–122.
 40. Lucas A. Long-term programming effect of early nutrition – implications for the preterm infant. J Perinatol 2005; 25: Suppl 2: S2–6.
 41. Bloom B.T., Mulligan J., Arnold C. et al. Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days. Pediatrics 2003; 112: 8–14.
 42. Heird W.C. Nutritional management of preterm infants post-discharge. In: Duggan C., Watkins J.B., Walker W.A. et al. Nutrition in Pediatrics. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc, 2008; 395–402.
 43. Brandt I., Sticker E.J., Lentze M.J. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development in adulthood. J Pediatr 2003; 142: 5: 463–468.
 44. Lemons J.A., Bauer C.R., Oh W. Very-low-birth-weight outcomes of the NICHD Neonatal research Network, January 1995 to December 1996. Pediatrics 2001; 107: 27–34.
 45. Sonntag J., Grimmer I., Scholz T. et al. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. Acta Paediatr 2000; 89: 528–532.
 46. Hans D.M., Pylipow M., Long J.D. et al. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutritional survey. Pediatrics 2009; 123: 1: 51–57.
 47. Koo W.W.K., Hockman E.M. Posthospital discharge feeding for preterm infants: Effects of standard compared with enriched milk formula on growth, bone mass and body composition. Am J Clin Nutr 2006; 84: 1357–1364.
 48. Regan F.M., Cutfield W.S., Jefferies C., Robinson E. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. Pediatrics 2006; 118: 1943–1949.
 49. Sisk P.M., Lovelady C.A., Gruber K.J. et al. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh ≤1250 grams. Pediatrics 2008; 121: e1528–1533.
 50. Martin R.M., Holly J.M., Smith G.D. Could associations between breastfeeding and insulin-like growth factors underlie associations of breastfeeding with adult chronic disease? The Avon longitudinal study of parents and children. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62: 728–737.
 51. Юмина И.И., Яковлева М.М. Особенности вскармливания недоношенных детей. Рус мед журн 2011; 19: 3: 146–149. (Ryumina I.I. Yakovleva M.M. The feeding trends of premature babies. Rus med J 2011; 19: 3: 146–149.)
 52. Evans R.A., Thureen P. Early feeding strategies in preterm and critically ill neonates. Neonatal Netw 2001; 20: 7–18.

53. *Henderson G., Fahey T., McGuire W.* Calorie and protein-enriched formula versus standard term formula for improving growth and development in preterm or low birth weight infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: Art. No: CD004696.
54. *Lucas A., Fewtrell M.S., Morley R. et al.* Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics* 2001; 108: 3: 703–711.
55. *Прахин Е.И., Грицинская В.Л.* Характеристика методов оценки физического развития детей. *Педиатрия* 2004; 2: 60–62 (*Prakhin E.I., Gricinskaya V.L.* The characteristics of methods of physical development assessment in children. *Pediatrics* 2004; 2: 60–62.)
56. *Peters K.L., Rosychuk R.J., Hendson L. et al.* Improvement of short – and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP Trial. *Pediatrics* 2009; 124: 1009–1018.
57. *Stephens B.E., Walden R.V., Gargus R.A. et al.* First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 5: 1337–1343.
58. *Lamb M.M., Dabelea D., Yin X.* Early life predictors of higher body mass index in healthy children. *Ann Nutr Metab* 2010; 56: 16–22.

Поступила 12.05.15

Иммунологические аспекты грудного вскармливания

Ю.Н. Дементьева

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Immunological aspects of breastfeeding

Yu.N. Dementyeva

Ulyanovsk State University

Представлен обзор литературы о влиянии различных параметров грудного молока на иммунитет ребенка. Дана характеристика гуморальных, клеточных факторов и других защитных компонентов грудного молока. Обосновывается преимущество грудного вскармливания для становления иммунной системы у детей в раннем возрасте.

Ключевые слова: дети, грудное вскармливание, иммунитет, цитокины, лактоферрин, иммуноглобулины.

The paper reviews the literature on the impact of different breast milk parameters on a baby's immunity. It characterizes humoral and cellular factors and other protective components in breast milk. There is evidence for the advantage of breastfeeding for the development of the immune system in infants.

Key words: babies, breastfeeding, immunity, cytokines, lactoferrin, immunoglobulins.

Грудное молоко имеет сложный химический состав, а по биологической ценности оно превосходит все другие продукты, встречающиеся в природе. За один лактационный период молочная железа секретирует и выделяет большое количество веществ, масса которых превосходит массу тела секретирующего организма. В грудном молоке содержится более 100 компонентов, в том числе более 30 жирных кислот, 20 аминокислот, около 40 различных минералов, 17 витаминов, десятки ферментов, различные углеводы, гормоны, специфические ростовые факторы, простагландины и комплекс факторов с противовоспалительной активностью. Ряд авторов [1–4] выявили изменение иммунологических параметров молока в динамике лактации. В грудном молоке содержится значительное количество белков, регулирующих работу иммунных клеток и некоторых цитокинов (антагонисты рецепторов, интерлейкины, селектины). Также известно, что инфекционные заболевания матери могут существенно влиять на уровень про- и противовоспалительных цитокинов [5–9].

Гуморальные факторы иммунитета грудного молока

Изучению специфического гуморального иммунитета посвящено большое количество работ. Так, еще в XIX веке экспериментально на лабораторных животных были установлены два пути передачи антител к плоду — трансплацентарно и с молоком матери. К.Н. Прозоровская и соавт. (1981) показали, что плацента человека и приматов пропускает лишь имму-

ноглобулины (Ig) класса G, при этом антитела классов A и M через тканевый барьер не проходят [10]. Установлено, что для младенцев материнское молоко является единственным источником IgA, который составляет до 95,2% всех классов иммуноглобулинов. Известно, что иммуноглобулины грудного молока, в большей степени секреторный иммуноглобулин A (sIgA), защищают слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта от заселения патогенными микробами и вирусами, способствуют формированию нормальной кишечной флоры, регулируют хемотаксис нейтрофилов и адгезию микроорганизмов, защищают от кишечных инфекций. Рядом авторов высказывается гипотеза о локальном синтезе иммуноглобулинов клетками молочной железы.

Вместе с тем еще остаются открытыми вопросы о биологической роли Ig классов M, G, E грудного молока и молозива в становлении иммунитета младенцев [11–16]. Доказано, что наличие материнских антител класса G в грудном молоке коррелирует с уровнем напряженности гуморального иммунитета женщины. Исследования последних лет показали, что уровень sIgA изменяется в динамике лактации от 6,4–16 мг/мл в молозиве до 0,5–1,8 мг/мл в зрелом грудном молоке. По данным Е.М. Булатовой [2], количество sIgA снижается в первые 4 мес лактации, на темпы этого процесса влияет ряд материнских факторов. В частности, показано, что курение женщины во время лактации способствует значительному уменьшению содержания sIgA в грудном молоке. Также отмечено, что уровень sIgA выявляется в меньшей концентрации в молоке у повторнородящих женщин. Более высокий показатель данного белка в молозиве и зрелом молоке регистрируется в первые месяцы лактации, а также у женщин с преждевременными родами. Известно, что к снижению

© Ю.Н. Дементьева, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:19–24

Адрес для корреспонденции: Дементьева Юлия Назымовна — асс. каф. педиатрии, асп. Ульяновского государственного университета
432017 Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42

выработки в грудном молоке sIgA приводят различные персистирующие инфекции, в частности цитомегаловирусная [4].

К неспецифическим факторам гуморальной защиты относят лизоцим, который оказывает бактериостатическое действие на большую часть грамположительных бактерий, способствует росту бифидофлоры в кишечнике, являясь коактиватором IgA. Согласно данным N. Mathur [17], количество лизоцима в молозиве женщин после своевременных родов значительно выше, чем после срочных родов (1,5 мг/г против 1,1 мг/г белка). A. Goldmann и соавт. полагают, что лизоцим является одним из компонентов, влияющих на развитие кишечника новорожденного за счет того, что компенсирует незрелость иммунной системы слизистой кишечного тракта, ограничивает размножение патогенной кишечной флоры [16–21].

Лактоферрин

Лактоферрин — негемовый железосвязывающий гликопротеин, способный специфически связывать ионы железа и некоторых других переходных металлов. Основной его функцией предположительно является комплексообразование с вирусными и бактериальными частицами, что выражается в бактериостатических, бактерицидных, фунгицидных, противовирусных, детоксицирующих эффектах. В связи со способностью прочно соединяться с ионами железа высокая концентрация лактоферрина в молоке может вызывать связывание и элиминацию этого микроэлемента из кишечника новорожденного.

Специфические рецепторы для лактоферрина имеются на поверхности слизистой тонкой кишки человека и животных. Однако до сих пор нет единства в понимании роли этого гликопротеина в усилении или снижении скорости переноса железа в кишечнике. В настоящее время уровень лактоферрина используется в качестве маркера активации воспалительного процесса для диагностики различных заболеваний и прогноза их развития. Показано, что его уровень может снижаться при некоторых видах неонатальных пневмоний, этот механизм пропорционален тяжести процесса и различается в зависимости от этиологического фактора [22]. Реактивация цитомегаловирусной инфекции с выделением вируса с грудным молоком характеризуется нарушением его иммунобиологического состава и проявляется снижением уровня лактоферрина, что может поддерживать репликацию вируса [4]. Современные исследования показали, что лактоферрин может способствовать клеточному росту, например, усиливает пролиферацию эндотелиальных клеток крыс, что позволяет предположить его влияние на развитие кишечника новорожденных. A. Goldmann и соавт. [19] указывают на компенсаторную роль лактоферрина в становлении кишечной флоры на фоне функциональной незрелости слизистых барьеров, что способствует защите от инфекций и воспаления [7, 18, 21].

Клеточные факторы иммунитета грудного молока

Материнское молоко содержит клетки широкого спектра — от лейкоцитов до эпителиоцитов, стволовых клеток, лактоцитов и миоэпителиальных клеток. В настоящее время считается, что основными клеточными элементами грудного молока являются макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты. Максимальное количество иммунологически активных клеток в молозиве здоровых родильниц наблюдается в первые 3–5 сут послеродового периода. Соотношение макрофагов и нейтрофилов составляет приблизительно 2:1, однако с момента прилива молока эти клетки заменяются липофагами. Количество клеток в молозиве женщин, родивших раньше срока, значительно выше, чем после своевременных родов.

Нейтрофильные лейкоциты обладают функцией защиты организма от бактериальных и грибковых инфекций. В молозиве их содержание составляет 40–45% от количества остальных клеток, в то время как в молоке — 5%. Лимфоциты, являясь главными клетками иммунной системы, обеспечивают гуморальный и клеточный иммунитет, их содержание в молозиве может достигать 5–10% (в зрелом молоке — 10%). Лимфоциты грудного молока представлены Т-клетками (83%), В-клетками (6%) и клетками-киллерами. Т-клетки грудного молока вырабатывают весь спектр иммунорегуляторных белков, таких как интерферон- α , γ , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины. Эти клетки обладают иммунологической памятью, способной отражать иммунокомпетентность матери.

Количество макрофагов в молозиве достаточно большое — до 50% клеточной массы, в зрелом грудном молоке их уже 85%. R. Goldblum и соавт. указывают на изменение уровня лейкоцитов молока в динамике лактации — уменьшение количества к 2–3-му месяцу лактации и увеличение к 4–6-му месяцу лактации [23]. С.В. Артеменко отмечает, что у женщин с избыточной массой тела, с признаками белковой и витаминной недостаточности, с гестозом и слабостью родовой деятельности в молозиве преобладают нейтрофилы. У матерей, которые во время беременности перенесли ОРВИ или обострения хронической инфекции, и у курящих женщин в клеточном составе молока доминируют макрофаги. В грудном молоке здоровых женщин в динамике лактации отмечается снижение количества макрофагов, повышение содержания нейтрофилов и лимфоцитов; кроме того, снижается активность макрофагов [1, 24–28].

Стволовые клетки

В ряде исследований показано, что в грудном молоке обнаруживаются стволовые клетки, которые могут дифференцироваться не только в железистые, но и в клетки мезодермальной и эктодермальной линий.

Предположительно эти особенности играют важную роль в маммогенезе и становлении лактации. Нарушение указанных процессов может лежать в основе формирования инвазивных злокачественных новообразований молочной железы в отдаленном периоде. Вместе с тем остается открытым вопрос о прямом и опосредованном влиянии этих клеток на физиологические процессы у грудного ребенка [5, 29, 30].

Олигосахариды

Олигосахариды грудного молока — углеводы, включающие от 3 до 10 остатков моносахаридов, относятся к группе непищевых гликанов, не подвергаются расщеплению ферментами пищеварительного тракта, не всасываются в тонкой кишке и в неизменном виде достигают просвета толстой кишки, где ферментируются, являясь субстратом для роста бифидобактерий. Содержание олигосахаридов в молоке составляет около 8% от общего количества углеводов — примерно 5–13 г/л. Их концентрация в молозиве достигает 24 г/л. Создавая кислую среду в толстой кишке, предотвращая развитие патогенных микроорганизмов, олигосахариды обеспечивают пассивную защиту организма (связываясь с патогенами — бактериями, токсинами, вирусами, подавляют их адгезию к слизистой оболочке кишечника), способствуют становлению локального иммунитета, стимулируя продукцию IgA, улучшают всасывание кальция, снижают уровень холестерина и общих липидов. Количество олигосахаридов зависит не от диеты матери, а от генетически обусловленной активности ферментов — гликозилтрансфераз, отвечающих за синтез гликанов.

Олигосахариды и их соединения гликоконъюгаты также являются антимикробными компонентами грудного молока, при этом многие из них действуют как аналоги рецепторов, которые ингибируют связывание кишечных и легочных патогенных бактерий или их токсинов с эпителиальными клетками. Строение олигосахаридов определяет специфичность их связывания со структурными компонентами бактерий и бактериальных токсинов. В одних случаях гликоконъюгаты, имея структуры, гомологичные клеточным рецепторам организма-хозяина, действуют как ловушки для бактерий, которые связываются с ними, а не с клеточными рецепторами организма. Другим вариантом является конкурентное связывание гликоконъюгатов с самими клеточными рецепторами организма-хозяина, что также приводит к ингибированию патогенов [31].

α -Лактальбумин

Основной сывороточный белок женского молока α -лактальбумин характеризуется высоким содержанием цистеина, триптофана и лизина. Этот белок является активным компонентом галактозилтрансферазы — ферментной системы, катализирующей в грудной железе синтез лактозы из глюкозы. α -Лактальбумин

участвует в усвоении кальция и цинка, способствует росту бифидобактерий и образованию пептидов с антибактериальными и иммунорегулирующими свойствами. В желудочно-кишечном тракте молекулы α -лактальбумина, соединяясь с олеиновой кислотой, образуют белково-липидный комплекс HAMLET (Human Alpha-lactalbumin Made Lethal to Tumour — человеческий α -лактальбумин, подавляющий рост опухолей). Данный комплекс, как показано в экспериментах, является активным антиканцерогенным веществом, способным нейтрализовать до 40 разновидностей раковых клеток [5, 11, 30].

Нуклеотиды грудного молока обладают широким спектром физиологических и метаболических функций, таких как стимуляция работы иммунной системы, модификация кишечной микрофлоры, активация роста и созревания кишечника. Помимо стимуляции пролиферации лимфоцитов, увеличения активности клеток-киллеров, активации макрофагов, Т-хелперов, они повышают активность цитокинов, в том числе провоспалительных факторов (TNF, IL-1 β и IL-6), противовоспалительных факторов (TGF- β и IL-10), промоторов роста (эритропоэтин, колоние-стимулирующий фактор гранулоцитов и колоние-стимулирующий фактор макрофагов), хемокинов (IL-8, известный как CXCL8, и CCL5), промотирующих факторов Т-хелперов 1-го типа ответа (IFN- γ и IL-12), промотирующих факторов Т-хелперов 2-го типа ответа (IL-6 и IL-10). Р. Agget и соавт. (2003), обобщая опыты, проведенные на животных, установили благоприятное влияние нуклеотидов, поступающих с питанием, на иммунные свойства слизистых оболочек [7, 9, 13, 32, 33].

Цитокины

В настоящее время в грудном молоке определяется широкий спектр цитокиновых белков: интерлейкины (IL) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 16, 18, интерферон- γ , α , ФНО- α , sCD14, эпидермальный фактор роста HGF. Также в молоке выявляется высокий уровень М-CSF (колониестимулирующий фактор макрофагов), трансформирующие факторы роста TGF- α , TGF- β_{1-3} , многие из которых активируются соляной кислотой желудка младенца. Высокий уровень IL-1PA в грудном молоке, подобно активизированному TGF- β , может осуществлять защиту ребенка от формирующихся аутоиммунных воспалительных реакций. С. Michie и соавт. [34] указывают на наличие высокого уровня хемокинов (IL-8 и RANTES¹) в молозиве, уменьшающегося в динамике лактации, при этом авторами не выявлено достоверных различий уровня хемокинов при своевременных и преждевременных родах. Е. Buescher и соавт. [35] в своей работе, основываясь на наличии в грудном молоке растворимых рецепторов адгезии

¹ Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted

и цитокиновых антагонистов (IL-6 рецепторы, IL-1 антагонисты рецепторов, рецепторы ФНО- α I и II типов), предполагают их роль в противовоспалительных функциях грудного молока. Е.И. Кондратьева и соавт. показали, что у женщин, перенесших в III триместре беременности обострение хронических микробно-воспалительных заболеваний, в последующем в грудном молоке повышается уровень цитокинов IL-1РА и IL-10. В работе Ж.Б. Бутабаевой (2006) установлено повышение уровня интерферона- γ и ФНО- α в грудном молоке при обнаружении в нем цитомегаловируса [4, 5, 8, 33–38].

Микроэлементы, влияющие на иммунитет грудного молока

Грудное молоко обладает сложным и многокомпонентным составом, в нем содержится широкий спектр микроэлементов, но для обеспечения иммунологической защиты матери и ребенка важную роль играют эссенциальные элементы.

Железо является незаменимым микроэлементом, обеспечивающим нормальное функционирование таких железозависимых реакций, как продукция интерлейкинов, Т-супрессоров, Т-киллеров. При его участии осуществляется синтез РНК и ДНК. По данным ВОЗ/МАГАТЭ (1989), содержание железа в зрелом грудном молоке составляет 0,35–0,732 мг/л. В работах С. Gasey и К. Hambridge [39] уровень данного элемента в молозиве составлял 45 мкг/100 мл, в зрелом молоке – 40 мкг/100 мл. По данным В.И. Вахловой и соавт. [40], уровень железа снижается в 2,6 раза к 3–5-му месяцу лактации. Высокий уровень микроэлемента в грудном молоке у женщин с хронической урогенитальной патологией может привести к уменьшению содержания аполактоферрина, вследствие чего нарушаются бактериостатические свойства грудного молока.

Цинк, в связи с участием в росте, дифференцировке и делении клеток, влиянием на белковый

и нуклеиновый обмен играет важную роль в периоде внутри- и внеутробного развития ребенка. Основным источником данного микроэлемента для ребенка на первом году жизни является грудное молоко. В.А. Тутельян и соавт. показали, что в динамике становления лактации содержание цинка снижается с 55 мг/л (молозиво) до 12 мг/л (зрелое молоко). Известно, что в больших концентрациях цинк и железо оказывают такое же повреждающее действие на клеточные мембраны, как и токсичные микроэлементы.

Селен участвует в различных реакциях иммунной защиты и служит фактором, противодействующим нарушению хромосомного аппарата. Содержание селена в грудном молоке зависит от района проживания женщины и качества питьевой воды. Показано, что дефицит данного микроэлемента в грудном молоке часто наблюдается при преждевременных родах. При курении матери отмечается сочетанный дефицит кальция и селена в грудном молоке [5, 41, 42].

Заключение

Материнское молоко – ключевой биологический продукт, не только обеспечивающий полноценную потребность детей первых месяцев жизни в основных пищевых ингредиентах, но и создающий основу неспецифической иммунологической резистентности. Наличие растворимых и клеточных иммунных факторов компенсирует функциональную незрелость иммунной системы слизистых оболочек младенца, снижает риск аутосенсibilизации, способствует формированию пищевой толерантности и контролирует физиологический микробиоценоз кишечника. Негативные события в акушерском анамнезе и различные токсические воздействия со стороны организма матери ощутимо сказываются на компонентном составе грудного молока, что может способствовать росту инфекционной и иммуноопосредованной патологии в раннем детстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артеменко С.В. Влияние питания матерей на иммунные свойства молозива и здоровье ребенка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2007; 20. (Artemenko S.V. The influence of mother's nutrition in immune qualities of colostrum and child health. Abstract. dis. ... candidate of medical sciences. Perm 2007; 20.)
2. Булатова Е.М. Вскармливание детей раннего возраста в современных условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург 2005; 50. (Bulatova E.M. Infant feeding in modern living conditions: Abstract. dis. ... d-r of medical sciences. S-t Petersburg 2005; 50.)
3. Saadeh R.J., Labbok M.H., Cooney K.A. et al. Breastfeeding. The technical basis and recommendations for action. Geneva: WHO 1993; P 93–102.
4. Бутабаева Ж.Б. Прогностическая значимость иммунобиологического и микроэlementного состава грудного молока при цитомегаловирусной инфекции в формировании здоровья и способы коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2006; 24. (Butabaeva Zh.B. Prognostic significance of immunobiological and microelement composition of breast milk during cytomegalovirus infection in the formation of health and ways of correction: Abstract. dis. ... candidate of medical sciences. Ekaterinburg 2006; 24.)
5. Кондратьева Е.И., Барабаш Н.А., Станкевич С.С. и др. Региональные особенности биоэlementного состава и иммунологических факторов грудного молока женщин, проживающих в Томске. Возможности коррекции. Томск 2012; 64. (Kondrateva E.I., Barabash N.A., Stankevich S.S. et al. The regional features of biochemistry composition and immunological factors of breast milk of women living in Tomsk. The possibilities of correction. Tomsk 2012; 64.)
6. Мальцева Л.И., Фаттахова А.Р. Инфицированность, качественный состав грудного молока и особенности лактации у женщин с хронической урогенитальной инфекцией.

- Медицинский альманах 2008; 5: 52–57. (Maltseva L.I., Fattahova A.R. Infection, qualitative composition of breast milk and peculiarities of lactation of women with chronic urogenital infection. Meditsinskij almanah 2008; 5: 52–57.)
7. Киселева Е.С., Мохова Ю.А. Грудное молоко и его компоненты: влияние на иммунитет ребенка. Педиатрия 2010; 89; 6: 62–69. (Kiseleva E.S., Mohova Yu.A. Breast milk and its components: the impact on the child's immune system. Pediatrja 2010; 89; 6: 62–69.)
 8. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю. и др. Референтные значения (нормативы) уровней цитокинов молозива и грудного молока в женской популяции. Педиатрия 2014; 93; 3: 41–45. (Treneva M.S., Munblit D.B., Ivannikov N.Y. et al. The reference values of cytokine levels of colostrum and breast milk in the female population. Pediatrja 2014; 93; 3: 41–45.)
 9. Нетребенко О.К. Питание и развитие иммунитета у детей на разных видах вскармливания. Педиатрия 2005; 6: 50–56. (Netrebenko O.K. Nutrition and the development of immune status of children in different types of feeding. Pediatrja 2005; 6: 50–56.)
 10. Прозоровская К.Н., Стефани Д.В., Штеренгарц Б.Н. и др. Изучение защитных свойств женского молока в лабораторных и клинических исследованиях. Иммунология 1981; 5: 77–79. (Prozorovskaya K.N., Stephanie D.V., Shterengarts B.N. et al. Study of the protective properties of human milk in the laboratory and clinical studies. Immunologiya 1981; 5: 77–79.)
 11. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М: Союз педиатров России, 2011; 68. (The National Program of the infants feeding optimization in the Russian Federation. Moscow: The Union of pediatricians of Russia, 2011; 68.)
 12. Lovelady C.A., Hunter C.P., Geigerman C. Effects of exercise on immunologic factors in breast milk. Pediatrics 2003; 111: e148–152.
 13. Hanson L.A. Immunobiology of Human Milk: How Breast-feeding Protects Babies. Sweden: Pharmasoft Publishing 2004; 88–89.
 14. Lawrence R.M., Pane C.A. Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2007; 37: 1: 7–36.
 15. American Academy of Pediatrics. Breast feeding and the use of human milk. Pediatrics 2005; 115: 2: 496–506.
 16. Ключкова Г.Н. Биохимический состав женского молока в зависимости от физиологического состояния организма: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Белгород 2012; 19. (Klochkova G.N. The biochemical composition of breast milk, depending on the physiological state of the body: Abstract. dis. ... candidate of biol. sciences. Belgorod 2012; 19.)
 17. Mathur N.B., Dwarkadas A.M., Sharma V.K. et al. Anti-infective factors in preterm human colostrum. Acta Paediatr Scand 1990; 79: 11: 1039–1044.
 18. Labbok M.H., Clark D., Goldman A.S. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. Nat Rev Immunol 2004; 4: 565–572.
 19. Goldman A.S., Chheda S., Garofalo R. Evolution of immunologic functions of the mammary gland and the postnatal development of immunity. Pediatr Res 1998; 43: 2: 155–162.
 20. Agostoni C., Bounocore G., Carnielli V.P. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 1: 85–91.
 21. Хижнякова К.И. Цитология секрета молочной железы в норме и при некоторых заболеваниях. М 1965; 263. (Khizhnyakova K.I. Cytology of mammary secretion in normal conditions and during some diseases. Moscow 1965; 263.)
 22. Кутбудинова М.Х. Клинико-иммунологическая характеристика и иммунотерапия пневмонии у новорожденных, инфицированных внутриутробно: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004; 23. (Kutbutdinova M.H. Clinical and immunological characteristics and immunotherapy of neonatal pneumonia, occurred in utero: Abstract. dis. ... candidate of medical sciences. Moscow 2004; 23.)
 23. Goldblum R.M., Goldman A.S., Garza C. et al. Human milk banking. II. Relative stability of immunologic factors in stored colostrum. Acta Paediatr Scand 1982; 71: 1: 143–144.
 24. Фаттахова А.Р. Качественный состав грудного молока и особенности лактации у женщин с урогенитальной хламидийной, микоплазменной и герпетической инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань 2007; 24. (Fattakhova A.R. The qualitative composition of breast milk and features of lactation of women with urogenital chlamydial, mycoplasma and herpetic infection: Abstract. dis. ... candidate of medical sciences. Kazan 2007; 24.)
 25. Грачев И.И., Попов С.М., Скопичев В.Г. Цитофизиология секрета молока. М 1976; 242. (Grachev I.I., Popov S.M., Skorychev V.G. Cytophysiology of milk secretion. Moscow 1976; 242.)
 26. Bjorksten B., Gothefors L., Sidenvall R. The effect of human colostrum on neutrophil function. Pediatr Res 1979; 13: 6: 737–741.
 27. Hassiotou F., Geddes D.T., Hartmann P.E. Cells in human milk: state of the science. J Hum Lact 2013; 29: 2: 171–182.
 28. Мучаидзе Ю.А., Вуксман М.Е., Бендукидзе Н.Г. и др. Лейкоциты и их жизнеспособность в молозиве женщин после преждевременных родов. Вopr ohr mat i det 1986; 12: 50–51. (Muchaidze Y.A., Viksman M.E., Bendukidze N.G. et al. Leukocytes and their viability in colostrum after premature birth. Vopr ohr mat i det 1986; 12: 50–51.)
 29. Hilton S. The wonder of breast milk. Pract Midwife 2013; 16: 7: 37–40.
 30. Hilton S. Breast milk breaks new boundaries. Pract Midwife 2012; 15: 7: 37–39.
 31. Kunz C., Rudloff S., Baier W. et al. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. Ann Rev Nutr 2000; 20: 699–722.
 32. Aggett P., Leach J.L., Rueda R. et al. Innovation in infant formula development: a reassessment of ribonucleotides in 2002. Nutrition 2003; 19: 4: 375–384.
 33. Goldman A.S., Chheda S., Garofalo R. et al. Cytokines in human milk: properties and potential effects upon the mammary gland and the neonate. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1996; 1: 3: 251–258.
 34. Michie C.A., Tantscher E., Schall T. et al. Physiological secretion of chemokines in human breast milk. Eur Cytokine Netw 1998; 9: 2: 123–129.
 35. Buescher E.S., Malinowska I. Soluble receptors and cytokine antagonists in human milk. Pediatr Res 1996; 40: 6: 839–844.
 36. Garofalo R., Chheda S., Mei F. et al. Interleukin-10 in human milk. Pediatr Res 1995; 37: 444–449.
 37. Tomici S., Johansson G., Voor T. et al. Breast milk cytokine and IgA composition differ in Estonian and Swedish mothers: relationship to microbial pressure and infant allergy. Pediatr Res 2010; 68: 4: 330–334.
 38. Yilmaz H.L., Saygili-Yilmaz E.S., Gunesacar R. Interleukin-10 and -12 in human milk at 3 stages of lactation: a longitudinal study. Adv Ther 2007; 24: 3: 603–610.
 39. Casey C.E., Hambidge K.M., Neville M.C. Studies in human lactation: zinc, copper, manganese and chromium in human milk in the first month of lactation. Am J Clin Nutr 1985; 41: 6: 1193–1200.
 40. Вахлова И.В. Клиническое значение дефицита микронутриентов для здоровья матери и ребенка в уральском регионе. Принципы профилактики и коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург 2005; 45. (Vahlova I.V.

The clinical significance of micronutrient deficiencies for maternal and child health in the Ural region. Principles for the prevention and correction: Abstract. dis. ... d-r of medical sciences. Ekaterinburg, 2005; 45.)

41. Кондратьева Е.И., Барабаш Н.А., Станкевич С.С. и др. Влияние микроэлементов на состояние здоровья детей, находящихся на различных видах вскармливания. Рос вестн перинатол и педиат 2008; 2: 24–29. (Kondratyeva E.I., Barabash N.A., Stankevich S.S. Effect of trace ele-

ments on the health of babies on different feedings. Ros Vestn Perinatol i Pediat 2008; 2: 24–29.)

42. Сенькевич О.А. Микроэлементный дисбаланс в формировании патологии маловесных новорожденных на Дальнем Востоке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск 2009; 43. (Senkevich O.A. Trace element imbalance in the formation of pathology LBW infants in the Dal'nij Vostok Region: Abstract. dis. ... d-r of medical sciences. Habarovsk 2009; 43.)

Поступила 12.05.15

МИР МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

II специализированная выставка

Место проведения:

ВДНХ ЭКСПО

ул. Менделеева, 158

БВК БАШКИРСКАЯ
ВЫСТАВОЧНАЯ
КОМПАНИЯ

3-6
ноября
г.Уфа 2015



[bvkepo.ru](#) [bvkepo](#)

[bvkepo02](#) [reklamabvk](#)

#мирматеринства

тел.: (347) 246 42 44, 246 42 72

e-mail: moda@bvkepo.ru

www.bvkepo.ru

Острые инфекционные диареи у детей. Современные особенности эпидемиологии и клинической картины заболеваний

А.Д. Царегородцев, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва; ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Acute infectious diarrheas in children: Current features of the epidemiology and clinical picture of the diseases

A.D. Tsaregorodtsev, V.A. Anokhin, S.V. Khaliullina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; Kazan State Medical University

Обзор посвящен оценке современных особенностей эпидемиологии острых кишечных инфекций у детей. Представлена точка зрения ряда исследователей (в том числе авторов настоящей статьи) на патогенез инфекционных диарей и оптимизацию комплекса диагностических мероприятий, направленных на выявление возбудителя внебольничных кишечных инфекций. Рассматриваются вопросы патогенетической терапии и эффективности использования традиционно включаемых в комплекс лечения лекарственных средств. Обсуждается корректность основных положений классификации этих заболеваний, принятой в отечественной практике.

Ключевые слова: дети, инфекционные диареи, эпидемиология, патогенетические механизмы дисфункции кишечника, лечение.

This review deals with the current epidemiological features of acute enteric infections in children. It provides the viewpoints of a number of investigators (including the authors of this paper) on the pathogenesis of infectious diarrheas and on the optimization of a set of diagnostic tests aimed to detect the pathogen of community-acquired enteric infections. The matters of pathogenetic therapy and the efficiency of using the drugs traditionally incorporated into a complex of treatment are examined. The correctness of the main points of the classification of these diseases, which is adopted in Russian practice, is discussed.

Key words: children, infectious diarrheas, epidemiology, pathogenetic mechanisms for enteric dysfunction, treatment.

При подготовке обзора по выбранной проблеме мы посчитали неуместным начинать его с аргументов, убеждающих читателя в лидирующей значимости кишечных инфекций среди причин диареи. Это хорошо известный факт, уже давно ставший «общим местом» в публикациях на данную тему. Все же, пересматривая быстро меняющиеся рекомендации в диагностике и лечении диарейных заболеваний, нельзя не увидеть несколько очевидных трендов последних лет.

Во-первых, это принципиальные различия в этиологической структуре кишечных инфекций в странах развитых и развивающихся, не только расположенных в разных климатических зонах, но и имеющих неодинаковые возможности в организации питания детей ранней возрастной группы. Очевидная глобализация индустрии детского питания, коснувшаяся в первую очередь стран Европы (в том числе России) и Северной Америки, способствовала быстрому сокращению (и практически исчезновению) в спектре

причин болезни возбудителей классических бактериальных и протозойных инфекций (инвазий). Наступила «эра» вирусных диарей, позволившая, в том числе, отказаться от достаточно сложного и дорогостоящего бактериологического обследования ребенка, обязательного назначения антибактериальных препаратов и сориентировавшая врача на вопросы корректной регидратации и лечебного питания.

Во-вторых, основное внимание (в первую очередь в отечественной инфектологии) стало уделяться не столько причине, сколько механизму диареи. Практика показала, что воздействие на этот механизм более эффективно, чем использование любого antimicrobial препарата.

В-третьих, современная стандартизация питания грудного ребенка позволила выделить и достаточно определенно описать неинфекционные причины диареи, в том числе группу так называемых алиментарно-зависимых заболеваний [2, 3]. Применительно к детской практике — это различные виды непереносимости: белков пищи (аллергические процессы, описываемые под аббревиатурой *FPIES*, *EoE*, *OAS*, *AP*), молочного сахара (дисахаридазная недостаточность), глютен (целиакия) и т.д. [4–8]. При этом кишечная инфекция может выступать своеобразным триггером такого рода процессов.

Мы стали лучше разбираться в причинах и в характере длительных, персистирующих диарейных заболеваний. К такого рода болезням отнесены сегодня

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:25–30

Адрес для корреспонденции: Царегородцев Александр Дмитриевич — д.м.н., проф. Научно-исследовательского клинического института педиатрии 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., зав. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Халиуллина Светлана Викторовна — к.м.н., докторант той же кафедры 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

и белково-энергетическая недостаточность при голодании, и разного рода дефицитные состояния (связанные с недостатком цинка, витамина А, фолиевой кислоты), характерные для развивающихся стран [8]. Проявления диареи, как показывает практика, сопровождают разного рода врожденные и приобретенные заболевания ребенка: экссудативную энтеропатию, отдельные интестинальные ферментопатии, амилоидоз кишечника, лимфомы тонкой кишки, гормонально активные опухоли, неспецифический язвенный колит, болезнь Гиршпрунга, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, иммунодефицитные состояния и др. [1, 9, 10]. Этот список постоянно расширяется.

Причиной кишечной дисфункции может стать и инфекция, очаг которой локализуется вне кишечника [11]. Так, в ходе проведенного исследования, включавшего наблюдение за 594 пациентами с диарейным синдромом, установлено, что его причиной в 8% случаев стали системные инфекционные процессы [12].

Изменения коснулись и многих терминологических понятий, в том числе в сфере детской инфектологии. Связано это с наметившимся в последнее время процессом внесения в отечественную номенклатуру ряда зарубежных определений. Не давая оценки этому явлению, все же нельзя не отметить периодически возникающую путаницу в подобных вопросах.

Классически до сегодняшнего дня инфекционная диарея описывалась как эпизод изменения характера стула (его учащение, увеличение объема, содержания воды и появление разного рода патологических примесей), обусловленный инфекционными причинами. Следует отметить, что в норме объем теряемой жидкости с калом достаточно небольшой. У ребенка раннего возраста он составляет 20–50 мл в сутки. Поэтому избыток воды примерно такого же объема в составе каловых масс будет выглядеть и восприниматься как диарея. Родители (а нередко и врачи) обычно склонны переоценивать риск обезвоживания. Хотя, как мы сейчас понимаем, серьезной угрозы жизни и здоровью ребенка такая ситуация вряд ли создаст.

По длительности течения традиционно выделяют острую (до 14 дней), затяжную (до 1 мес) и хроническую (более месяца) кишечную инфекцию [13]. За рубежом все клинически манифестные варианты принято делить на острые (до 14 дней) и персистирующие (более 14 дней) инфекционные диареи [8, 14, 15]. В свою очередь, на основе патогенеза выделяют осмотические, или «водянистые диареи с явлениями метеоризма», секреторные («водянистые без явлений метеоризма»), инвазивные («кровянистые») и смешанные [13–15]. С практической точки зрения деление это в целом достаточно удобно, поскольку позволяет врачу оперативно определиться с предполагаемой этиологией процесса и, соответственно, с назначаемым лечением.

Поскольку речь зашла о классификации диареи, рискнем высказать некоторые соображения

по данному поводу. На наш взгляд, не очень уместно выделение в вышеуказанной отечественной классификации так называемый «смешанной формы», поскольку большинство кишечных инфекций у детей проявляется диареей, сформированной комплексом изменений в структуре и функциях кишечника. То есть на практике мы всегда имеем дело именно со смешанной формой. Важнее другое: деление, основанное на патогенезе синдрома, нацеливает врача на различный уровень не только диагностической, но и лечебной активности. Только определив ведущий или главный причинный фактор диареи, мы получаем возможность эффективного построения терапевтической тактики и соответственно купирования дисфункции кишечника. Потому, как нам кажется, нет смысла строить классификацию данного явления на описательном или объединительном принципе, искать «общие черты» такого достаточно многоликого явления, как диарея у больных с разными инфекционными заболеваниями, «свалив» в конце концов основную массу случаев в рубрику «смешанные формы». Это неконструктивно. В основу классификации (или клинического разделения) данного синдрома должен лечь разграничительный принцип, указывающий не на сходство, а на различия наблюдаемых случаев. Наконец, в клинической картине инфекционной диареи ведущим является, как правило, один из нижеперечисленных ее механизмов: повышенное осмотическое давление в полости кишки, кишечная секреция, нарушение транзита кишечного содержимого или кишечная экссудация. На его купирование и должна быть направлена терапия.

Этиологически развернутый диагноз острой кишечной инфекции у детей — практически всегда клиничко-лабораторный [16]. Согласно современным (принятым в России) регламентирующим документам, попытка уточнения этиологии кишечной инфекции должна проводиться в обязательном порядке [16]. Хотя с позиции клинициста необходимость такого рода уточнения не принципиальна, поскольку для назначения эффективной терапии в большинстве случаев бывает достаточно оценки характерной клинической симптоматики. Так, в частности, принято действовать за рубежом, поскольку процедура верификации диагноза кишечной инфекции — одна из самых затратных статей в смете обслуживания больного [17]. Такой процедуре «там» подвергаются все тяжелые и осложненные случаи болезни, малопонятные в диагностическом отношении, а также ситуации вспышечной и внутрибольничной заболеваемости кишечными инфекциями [14, 15]. Это разумно и, наверное, не требует специальных комментариев. Более того, как показывает практика, какими бы методами диагностики не располагали лаборатории, 30–60% острых диарей остаются по-прежнему этиологически не расшифрованными [18–23]. И это никак (!) не сказывается на эффективности работы лечащего врача.

Следует обратить внимание на несколько моментов, касающихся современного состояния дел в сфере распространенности острых кишечных инфекций и их вклада в младенческую смертность. Так, в Великобритании ежегодно около 10% детей моложе 5 лет обращаются за медицинской помощью по поводу гастроэнтерита [26]. В странах Евросоюза частота эпизодов диареи у детей до 3 лет составляет в среднем 0,5–2 в год [8]. В США каждый год регистрируют более 75 млн больных острыми инфекционными диареями, из которых 325 000 госпитализируются, а около 5000 умирают. При этом на детей первых 5 лет жизни приходится лишь 11%, основное же число погибших составляют пациенты самых старших возрастных групп (старше 70 лет) [15, 17, 24, 25].

Иная ситуация складывается в развивающихся странах: еще несколько лет назад за год в мире от диареи умирали более 3 млн человек, из которых 1,87 млн (60%) – дети моложе 5 лет. Из 10 умерших 8 были пациентами раннего возраста [27–35]. Справедливости ради следует отметить, что в последние годы ситуация в целом стала улучшаться. По данным UNICEF, с 2000 по 2013 г., общая годовая смертность от диареи среди детей в возрасте до 5 лет уменьшилась более чем на 50% (с 1,2 млн до 0,6 млн) [30]. Для сравнения: в 1980 г. общая численность умерших от инфекционных диарей равнялась примерно 5 млн в год [32]. Связано это и с общемировой тенденцией улучшения санитарных условий, и с усовершенствованием подходов к терапии, и с широким распространением оральной регидратации, растущим «ареалом» массового использования вакцин против ротавирусной инфекции и т.п. Значимость каждого из названных факторов в каждом из государств, конечно, неодинакова.

В Российской Федерации, по данным Роспотребнадзора, заболеваемость острыми кишечными инфекциями, вызванными установленными возбудителями, в последние годы достаточно стабильна. В 2013 г. она составила 153,4 на 100 000 населения (против 154,8 в 2012 г. и 149,5 в 2011 г.). Этот показатель для детей до 17 лет – 671,1 на 100 000 (против 670,9 и 649,3 соответственно в предыдущие годы), при этом наиболее пораженными по-прежнему являются дети до года жизни (заболеваемость в этой группе – 2654,3 на 100 000) [23, 36].

Безусловными лидерами по заболеваемости на сегодняшний день являются инфекции, вызванные энтеропатогенными вирусами [8, 13–26, 32–39]. К их числу относят рота-, норо-, адено- и астровирусы. Некоторые различия по частоте регистрации той или иной этиологической причины зависят от доступности вакцинации, социального благополучия в стране, ее политики в сфере здравоохранения, экономических и, в немалой мере, от климатических условий и т.д. Так, в Европе и Великобритании частота госпитализаций детей с ротавирусными гастроэнтеритами в период сезонного подъема заболевания

достигает 80% [8, 14, 17, 26, 32, 35]. В Северной Америке и Океании эта цифра составляет уже 37–60% [40, 41]. В Южном полушарии доля ротавирусной инфекции в общей структуре острых гастроэнтеритов колеблется от 30 до 33% [40].

Метаанализ 99 исследований, посвященных изучению особенностей сезонных подъемов ротавирусных инфекций, показал, что чем менее развита страна, тем более сглажена кривая подъема заболеваемости в течение года, и наоборот, в развитых странах четко прослеживаются сезонные подъемы в холодное время года [40, 42]. Правда, при этом не следует забывать, что развитые страны географически располагаются в странах с умеренным и холодным климатом. В развивающихся странах Африки и Азии вирусные диареи регистрируются реже. Частота их находится в пределах 15–40% в общей структуре острых гастроэнтеритов [42–45]. На этих территориях с одинаковой частотой регистрируют бактериальные и вирусные острые кишечные инфекции [27].

В Российской Федерации этиологическая структура современных острых кишечных инфекций сходна с европейской: на большинстве территорий преобладают вирусные диареи [36, 47, 48]. Среди них безусловный лидер – ротавирус. У 10–20% детей с проявлениями острого гастроэнтерита выявляют норовирусы. Диагностика адено- и астровирусных инфекций в нашей стране пока не получила широкого распространения, что находит отражение в общем спектре возбудителей. На сальмонеллез и кампилобактериоз приходится порядка 7–12% [47, 48]. Показатель заболеваемости сальмонеллезом среди детей в 2013 г. составил 85 на 100 000 (на 8% ниже уровня 2012 г.) [36].

Несмотря на сходство проявлений, механизм развития диарейного синдрома при различной патологии неодинаков. Традиционно считается, что при неинфекционных диареях ведущим является гиперкинетический тип, связанный с участием системы цитокинового обмена – фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерферона- γ , интерлейкинов (ИЛ)-6 и -10 [49, 50].

Механизм диарейного синдрома при инфекционном заболевании определяется как особенностями возбудителя (бактериальная флора, вирусы, простейшие, грибковая инфекция), так и состоянием макроорганизма (хроническая патология желудочно-кишечного тракта, иммунодефицитные состояния, генетически обусловленные особенности обмена и пр.). В патогенезе острых кишечных инфекций принято выделять три основных механизма, формирующих различные варианты диареи.

«**Инвазивная**» (экссудативная) диарея возникает в результате развития воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника, выделения в просвет экссудата, содержащего белок, кровь или слизь и увеличивающего объем кишечного содержимого

и соответственно содержание в нем жидкости. Этот вариант диареи традиционно ассоциируется с бактериальными кишечными инфекциями (шигеллез, сальмонеллез, энтеропатогенные и энтероинвазивные эшерихиозы, йерсиниозы, кампилобактериоз, амебиаз). Выраженность воспалительного процесса в тканях кишечника, наличие эрозивных или даже язвенных изменений — основной показатель тяжести заболевания, протекающего с такого рода диареей.

Понятно, что так называемые «кровянистые» (в соответствии с зарубежными классификациями) диареи соответствуют именно этому типу синдрома. С клинической точки зрения при развитии инвазивной, «кровянистой» или дизентериеподобной диареи больной будет нуждаться в этиотропной антибактериальной терапии.

«Секреторная» диарея возникает при попадании в просвет кишечника ряда секреторных агентов: желчные и жирные кислоты, бактериальные энтеротоксины, слабительные, вазоактивный интестинальный пептид, глюкагон, серотонин, кальцитонин и др. В основе патогенеза — гиперсекреция интерстициальной жидкости в просвет кишки за счет активации системы аденилатциклазы в клетках слизистой. Одновременно подавляется активность процессов всасывания воды и электролитов в ткани. Классическим примером развития подобного рода диареи является, конечно, холера, возбудитель которой вырабатывает мощный экзотоксин — холероген. Тем не менее факторы, способствующие активной секреции тканевой жидкости в просвет кишки, образуют и многие другие возбудители острых кишечных инфекций. «Секреторный» компонент патогенеза имеют в своей основе бактериальные, вирусные и протозойные заболевания кишечника. Более того, большинство тяжелых форм «детских» кишечных инфекций, протекающих с явлениями обезвоживания, формируются именно этой составляющей механизма диареи. Такие варианты заболеваний будут в наименьшей мере «зависеть» от характера питания больного, и строгая диета не будет иметь определяющего значения в купировании диареи. Традиционно считается, что именно такой механизм лежит в основе патогенеза гастроинтестинальных форм сальмонеллеза, энтеротоксигенных и энтеропатогенных эшерихиозов, тяжелых вирусных инфекций. Очевидно, что ведущей линией лечения в подобных случаях должна стать адекватная регидратационная терапия.

«Осмотическая» диарея — результат нарушенного переваривания и всасывания любого происхождения (мальдигестия и мальабсорбция). Этиологическим фактором острой кишечной инфекции «осмотического» типа могут стать разные микроорганизмы: от вирусов и бактерий до простейших. Тем не менее на практике причиной такого рода диареи чаще становятся вирусы. Под влиянием инфекционного агента

происходит гибель «зрелых» энтероцитов преимущественно в верхней части микроворсин слизистой кишечника. При этом ускоряется процесс продвижения созревающих эпителиоцитов от крипт к верхушке ворсин. Низкодифференцированные клетки формируют структурно и функционально незрелый слой слизистой. Один из итогов этого феномена — ферментативная, дисахаридазная (преимущественно лактазная) недостаточность. Накопившиеся в просвете кишки вещества с высокой осмотической активностью (дисахара) способствуют перемещению воды и электролитов интерстициальной жидкости в полость кишки по градиенту осмолярности. Избыток углеводов становится субстратом для ферментации их кишечной амилотической микрофлорой с образованием большого количества органических кислот, газообразного водорода, углекислого газа, метана и воды.

Исходя из особенностей патогенеза, основным в лечении вирусных (осмотических) диарей будет жесткая элиминационная диета. Отсутствие субстрата (нерасщепленных дисахаридов) в просвете кишечника приведет к уменьшению (а нередко и купированию) диарейного синдрома. Иными словами, из рациона больного ребенка должны быть полностью исключены продукты, содержащие углеводы, в том числе коровье молоко. Следует подчеркнуть, что грудное вскармливание (несмотря на содержащийся в грудном молоке молочный сахар) остается приоритетным в питании детей первого года жизни, поскольку материнское молоко является «поставщиком» биологически активных веществ (антител, иммунных комплексов, лизоцима, лактоферрина, sIgA, олигосахаридов, нуклеотидов, цитокинов и т.д.), бифидо-/лактофлоры, повышающих защитные функции детского организма [51,52]. Кроме того, доказана роль материнского молока в профилактике ротавирусных гастроэнтеритов у детей, получающих грудное вскармливание [51].

Классический осмотический тип диареи (связанный с недостатком ферментативной активности кишечника) обычно не способствует формированию обезвоживания. Дети с таким типом диареи, несмотря на сохраняющийся иногда достаточно длительно понос, не теряют в массе.

Таким образом, оценивая общую клинко-эпидемиологическую ситуацию, сложившуюся на сегодняшний день с острыми кишечными инфекциями, мы можем отметить, что в последнее время именно в этой сфере детской инфектологии произошли наиболее заметные изменения. Спектр заболеваний, особенности современной эпидемиологии, понимание механизмов развития диареи способствовали пересмотру традиционного отношения к этой патологии как в диагностическом, так и в терапевтическом плане, что, на наш взгляд, позволит сохранить здоровье и жизнь наших пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Potter J.D. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 1: 127–146.
2. Вишнева Е.А., Омеляновский В.В., Анотонова Е.В. и др. Роль стереотипов поведения в формировании патологии пищеварительного тракта. Анализ питания школьников Ивановской области. *Педиатр фармакол* 2008; 5: 4: 76–80. (Vishneva E.A., Omel'janovskij V.V., Anotonova E.V. et al. The role of behavioral pathologies in the formation of the digestive tract. Analysis of school feeding Ivanovo region. *Pediatr farmakol* 2008; 5: 4: 76–80.)
3. Карташева А.Н., Полюсский В.А., Осипова Е.М. и др. Динамика заболеваемости детей и подростков Северного административного округа Москвы алиментарно-зависимыми болезнями за период 2006–2010 гг. *Вопросы питания* 2012; 4: 24–28. (Kartasheva A.N., Polesskij V.A., Osipova E.M. et al. Dynamics of morbidity in children and adolescents of the Northern Administrative District of Moscow, nutrition-related diseases for the period 2006–2010. *Voprosy pitaniya* 2012; 4: 24–28.)
4. Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *WAO J* 2010; http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf
5. Papadopolou A., Koletzko S., Heuschkel R. et al. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis (EoE) in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 1: 107–118.
6. Nowak-Grzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). <http://www.uptodate.com/contents/food-protein-induced-enterocolitis-syndrome-fpies>
7. Ишкова Н.С., Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему. *Вестн Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина* 2014; 12: 1: 110–117. (Ishkova N.S., Kaznacheev K.S., Kaznacheeva L.F. Food allergies in children: a modern view on the problem. *Vestn Novosib gos univ. Seriya: Biologiya, klinicheskaj amedicina* 2014; 12: 1: 110–117.)
8. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 1: 132–152.
9. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Дифференциальная диагностика и общие принципы терапии хронической диареи у детей. *Фарматека* 2011; 1: 54–58. (Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Differential diagnosis and general principles of the treatment of chronic diarrhea in children. *Farmateka* 2011; 1: 54–58.)
10. Masia R., Peyton S., Lauwers G.Y. et al. Gastrointestinal biopsy findings of autoimmune enteropathy: a review of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 10: 1319–1329.
11. Reisinger E., Fritzsche C., Krause R. et al. Diarrhea Caused by Primarily Non-Gastrointestinal Infections *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 5: 216–222.
12. Felton J.M., Harries A.D., Beeching N.J. et al. Acute gastroenteritis: the need to remember alternative diagnoses. *Postgrad Med J* 1990; 66: 1037–1039.
13. Учайкин В.Ф., Новокшонов А.А., Мазанкова Л.Н., Соколова Н.В. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей. М 2003; 34. (Uchajkin V.F., Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Sokolova N.V. Acute intestinal infections in children (diagnosis, classification, treatment). Manual for physicians. Moscow 2003; 34.)
14. Farthing M., Salam M., Lindberg G. et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *World Gastroenterology Organisation* 2012; <http://www.worldgastroenterology.org>
15. Лечение диареи. Учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. ВОЗ 2006; http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/130696/9244593181R.pdf (Treatment of diarrhea. A manual for physicians and other senior health workers. WHO 2006; http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/130696/9244593181R.pdf)
16. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций». http://36.rospotrebnadzor.ru/documents/san_nor/14513/print_page (Sanitary rules joint venture 3.1.1.3108-13 «Prevention of acute intestinal infections» http://36.rospotrebnadzor.ru/documents/san_nor/14513/print_page)
17. Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S. et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 3: 331–351.
18. Olesen B., Neimann J., Böttiger B. et al. Etiology of Diarrhea in Young Children in Denmark: a Case-Control Study. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 8: 3636–3641.
19. Журавковская Е.В., Тикунов А.Ю., Курильчиков А.М. и др. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске. *Инфекционные болезни* 2013; 11: 2: 31–37. (Zhirakovskaja E.V., Tikunov A.Ju., Kuril'shnikov A.M. et al. The etiological structure of acute intestinal infections in adults in Novosibirsk. *Infekcionnye bolezni* 2013; 11: 2: 31–37.)
20. Varela G., Batthyány L., Bianco M.N. et al. Enteropathogens Associated with Acute Diarrhea in Children from Households with High Socioeconomic Level in Uruguay *Int J Microbiol* 2015; 2015: 592953. doi: 10.1155/2015/592953.
21. Soli K.W., Maure T., Kas M.P. et al. Detection of enteric viral and bacterial pathogens associated with paediatric diarrhoea in Goroka, Papua New Guinea. *Int J Infect Dis* 2014; 27: 54–58.
22. Bicer S., Col D., Erdag G.C. et al. A Retrospective Analysis of Acute Gastroenteritis Agents in Children Admitted to a University Hospital Pediatric Emergency Unit Jundishapur *J Microbiol* 2014; 7: 4: e9148. doi: 10.5812/jjm.9148.
23. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 19 марта 2010 г. №21 «О профилактике острых кишечных инфекций». Российская газета 2010 (30 апреля); 21. (Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of March 19, 2010 46d. №21 «On prevention of acute intestinal infections.» *Rossiyskajagazeta* 2010 (April 30); 21.)
24. Marignani M., Angeletti S., Delle Fave G. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004; 350: 15: 1576–1577.
25. Il'yuckij A. Clinical evaluation and management of acute infectious diarrhea in adults. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 599–609.
26. Diarrhoea and vomiting in children: Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years / NICE guidelines [CG84], 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg84>
27. Реализация новых рекомендаций по клиническому ведению диареи. Руководство для лиц, ответственных за принятие решений и программных менеджеров. ВОЗ 2006; http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241594217/ru/ (Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhea. Manual for decision makers and program managers. WHO 2006; http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241594217/ru/)
28. Лобзин Ю.В., Якушин С.Б., Захаренко С.М. Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей (по материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней). Методические рекомендации для клиницистов. КМАХ 2001; 3: 2. (Lobzin Ju.V., Jakushin S.B., Zaharenko S.M. Practical recommendations for the management of patients with infectious diarrhea (based on

- the recommendations of the American Society for Infectious Diseases). Guidelines for Clinicians. КМАН 2001; 3: 2.)
29. Малий В.П. Общая характеристика острых кишечных инфекций. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология 2010; 7: 14–30. (Malyj V.P. General characteristics of acute intestinal infections. Klinicheskaja immunologija. Allergologija. Infektologija 2010; 7: 14–30.)
 30. Diarrhoeal disease – UNICEF STATISTICS.
 31. <http://data.unicef.org/child-health/diarrhoeal-disease>
 32. Сундуков А.В., Аликеева Г.К., Кожеевникова Г.М. и др. Диарея путешественников. Лечащий врач 2010; 10: 34–39. (Sundukov A.V., Alikeeva G.K., Kozhevnikova G.M. et al. Traveler's diarrhea. Lechashhij vrach 2010; 10: 34–39.)
 33. Gilger M.A. Pathogenesis of acute diarrhea in children. <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-diarrhea-in-children>
 34. Lee W.S., Ismail Z., Chai P.F. et al. Guidelines on the management of acute diarrhoea in children, 2011; http://www.acadmed.org.my/view_file.cfm?fileid=394
 35. Ogilvie I., Khoury H., Goetghebuer M.M. et al. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. BMC Infect Dis 2012; 19: 12–62.
 36. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S. et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: 81–184. http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Hep_Nutr/ESPGHAN_ESPID_Guidelines_for_the_Management_of_Acute_diarrhea_JPGN2008.pdf
 37. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 г.». http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf (State report «On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2013». http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf)
 38. Abba K., Sinfield R., Hart A. et al. Pathogens associated with persistent diarrhoea in children in low and middle income countries: systematic review. BMC Infect Dis 2009; 9: e88.
 39. Xiang J.Y., Li D.D., Ma X. et al. Etiological study of human bocavirus 1–4 in children with acute diarrhea in Lanzhou, China. Bing Du Xue Bao 2014; 30: 4: 402–407.
 40. Zhang Y., Zhao Y., Ding K. et al. Analysis of bacterial pathogens causing acute diarrhea on the basis of sentinel surveillance in Shanghai, China, 2006–2011. Jpn J Infect Dis 2014; 67: 4: 264–268.
 41. Patel M., Pitzer V., Alonso W.J. et al. Global Seasonality of Rotavirus Disease. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 4: 134–147.
 42. Glass R.I., Parashar U., Patel M. et al. The Control of Rotavirus Gastroenteritis in The United States. Trans Am Clin Climatol Assoc 2012; 123: 36–53.
 43. Mbuh F.A., Armah G.E., Omilabu S.A. et al. Molecular epidemiology of group A human rotaviruses in North West region, Cameroon. Pan Afr Med J 2012; 12: 108.
 44. Mbuh F.A., Armah G.E., Omilabu S.A. et al. Molecular epidemiology of group A human rotaviruses in North West region, Cameroon. Pan Afr Med J 2012; 12: 108.
 45. Rackoff L.A., Bok K., Green K.Y. et al. Epidemiology and Evolution of Rotaviruses and Noroviruses from an Archival WHO Global Study in Children (1976–79) with Implications for Vaccine Design. PLoS One 2013; 8: 3: 59394.
 46. Khoury H., Ogilvie I., Khoury A. et al. Burden of rotavirus gastroenteritis in the Middle Eastern and North African pediatric population. BMC Infect Dis 2011; 11: 9.
 47. Wanke K.A. Epidemiology and causes of acute diarrhea in resource-rich countries. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-causes-of-acute-diarrhea-in-resource-rich-countries>
 48. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гутор И.А. и др. Этиологическая структура острых инфекционных диарей у детей и взрослых. Практическая медицина 2012; 56: 13–15. (Khaliullina S.V., Anohin V.A., Gutor I.A. et al. The etiological structure of acute infectious diarrhea in children and adults. Prakticheskaja medicina 2012; 56: 13–15.)
 49. Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей. Журн инфектол 2014; 6: 1: 60–66. (Luk'janova A.M., Behtereva M.K., Ptichnikova N.N. Clinical and epidemiological characteristics of viral diarrhea in children. Zhurn infektol 2014; 6: 1: 60–66.)
 50. Jiang B., Snipes-Magaldi L., Dennehy P. et al. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10: 995–1001.
 51. Oprins J.C., Meijer H.P., Groot J.A. TNF-alpha potentiates the ion secretion induced by muscarinic receptor activation in HT29cl.19A cells. Am J Physiol Cell Physiol 2000; 278: 3: 463–472.
 52. Agostoni C., Braegger C., Decsi T. et al. ESPGHAN Committee on Nutrition: Breastfeeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 1: 112–125.
 53. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Утверждена на XVI Съезде педиатров России (февраль 2009 г.). <http://www.nczd.ru/nacprog.pdf> (The national program to optimize feeding infants in the Russian Federation. Adopted at the XVI Congress of Pediatricians of Russia (February 2009). <http://www.nczd.ru/nacprog.pdf>)

Поступила 18.05.15

Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей

Е.А. Балашова, Л.И. Мазур

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Current approaches to diagnosing iron-deficiency anemia in children

E.A. Balashova, L.I. Mazur

Samara State Medical University

Железодефицитная анемия является частой и, несмотря на имеющийся широкий арсенал препаратов железа, нерешенной проблемой в педиатрической практике. Причина этого зачастую связана с неадекватной диагностикой в первичном звене здравоохранения, что вызвано как объективными трудностями, так и недооценкой серьезности последствий дефицита железа. В обзоре представлены данные эпидемиологии железодефицитной анемии в мире и в Российской Федерации, существующие подходы к определению таких понятий, как анемия, дефицит железа и железодефицитная анемия у детей, а также возможные методы диагностики железодефицитной анемии: от самых простых до высокотехнологичных.

Ключевые слова: дети, железодефицитная анемия, диагностика, ферритин, ретикулоцитарный гемоглобин, растворимые трансферриновые рецепторы.

Iron-deficiency anemia is a common and, despite the available wide range of iron preparations, unsolved problem in pediatric practice. This is often associated with inadequate diagnosis in primary health care, which is due to both objective problems and underestimation of the seriousness of sequels of iron deficiency. This review gives data on the epidemiology of iron-deficiency anemia in the Russian Federation and worldwide, existing approaches to defining concepts, such as anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia in children, and possible diagnostic methods from the simplest to high-tech.

Key words: children, iron deficiency anemia, diagnosis, ferritin, reticulocyte hemoglobin, soluble transferrin receptors.

На сегодняшний день накоплен значительный объем знаний о причинах возникновения, патогенезе, методах диагностики и лечения больных с железодефицитной анемией, что в сочетании с наличием большого количества разнообразных препаратов железа создает ложное мнение о полном решении данной проблемы. В то же время нельзя забывать, что до сих пор дефицит железа занимает 9-е место среди факторов риска в общем бремени заболеваний и ответственен за 841 тыс. смертей ежегодно [1]. По последним данным, в РФ, как и в странах Восточной Европы, при пересчете на 100 000 населения анемия ответственна за 30–59 лет, прожитых с инвалидностью [2, 3]. Оказывается, что при наличии массы возможностей для адекватной диагностики и лечения железодефицитной анемии тактика ведения пациентов в практическом здравоохранении и, как следствие, результаты терапии далеки от оптимальных [4]

Частота железодефицитной анемии

Наибольшая частота железодефицитной анемии регистрируется в развивающихся странах. Так, среди детей в Индии она составляет 75,3–80% [5], в Китае

43,7–65,5% [6], в Бразилии 45,4–76% [7]. По данным российских авторов, это заболевание остается серьезной медико-социальной проблемой в РФ и встречается с частотой от 17–47 до 50–60% [8, 9].

Важным аспектом распространенности железодефицитной анемии в популяции является и ее вклад в общее число анемий различной этиологии. Традиционно считается, что дефицит железа служит самой частой причиной развития анемии у детей. Так, в Бразилии при обследовании 356 детей в возрасте 1 года анемия была обнаружена у 67% детей, при этом у 90% из них уровень ферритина был менее 15 нг/мл, т.е. отмечался дефицит железа [10].

В то же время доля железодефицитной анемии значительно изменилась в отдельных, преимущественно экономически развитых регионах [3]. Например, за последние десятилетия произошло резкое снижение ее частоты в Норвегии до 2–5% [11], в США до 2,3–5% [12]. Такое снижение частоты железодефицитной анемии связано и с повышением значимости анемии хронических заболеваний, гемолитических анемий и анемий, связанных с дефицитом других нутриентов [4]. Российские авторы на сегодняшний день придерживаются теории о том, что железодефицитная анемия составляет более 70–80% [13] всех анемий у детей.

Одной из возможных причин значительного разброса частоты этого заболевания, по данным клинических исследований, является использование разных критериев анемии, дефицита железа и железодефицитной анемии. Этот факт, вместе с особенностями

© Е.А. Балашова, Л.И. Мазур, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:31–36

Адрес для корреспонденции: Балашова Елена Анатольевна — к.м.н., асс. каф. госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета

Мазур Лилия Ильинична — д.м.н., проф., зав. каф. того же университета 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

выбранной для исследования популяции может существенно исказить представления о распространенности заболевания и дефицита железа.

Диагностические критерии анемии

Наиболее часто нижней границей нормы для детей считается уровень гемоглобина менее 110 г/л [1]. Каким образом было сформировано данное значение? По рекомендациям ВОЗ, анемия — снижение показателя гемоглобина на 2 сигмальных отклонения и более ниже среднего уровня у здоровых людей того же пола и возраста [14], т.е. предусматривается проведение национальных популяционных исследований для определения среднего уровня гемоглобина. По результатам такого национального исследования в США (NHANES, 1992–2002 гг.) было получено значение 110 г/л для детей в возрасте 12–35 мес, которое использует большинство исследователей. Важным замечанием к полученным данным является то, что уровень гемоглобина определялся в венозной крови и сравнение с результатами определения гемоглобина в капиллярной крови неправомерно [14]. В капиллярной крови показатель гемоглобина на 10% выше, чем в венозной, в связи с чем возможна ошибочная оценка результатов анализа. Например, у ребенка уровень гемоглобина в капиллярной крови 110 г/л, что расценивается как «нижняя граница нормы». Однако у того же ребенка в венозной крови, вероятно, уровень гемоглобина будет 100 г/л, что позволяет установить анемию. Таким образом, определение гемоглобина в капиллярной крови является менее надежным и может приводить к гиподиагностике анемии [15, 16].

Диагностика дефицита железа

Определение дефицита железа вызывает еще большие сложности. На сегодняшний день, за исключением окрашивания сидеробластов в пунктате красного костного мозга берлинской лазурью, не существует единого параметра, который может однозначно сказать о наличии или отсутствии дефицита железа в организме [17]. Поэтому в ходе клинических исследований и в практической деятельности определение состояния обмена железа является сложным комплексным процессом и существует несколько подходов к его определению.

Диагноз железодефицитной анемии может быть поставлен клинически — по наличию сидеропенического синдрома, наиболее специфичным проявлением которого является извращение вкуса [18]. В исследовании В. Brgant и соавт., проведенном на 1236 донорах, извращение вкуса обнаружено у 11% добровольцев с дефицитом железа и только у 4% с нормальным содержанием железа в организме. При этом среди женщин с уровнем ферритина менее 9 нг/мл частота встречаемости извращения вкуса, преимущественно в виде пагофагии, составила 21% [19], поэто-

му авторы делают вывод о высоком предикативном значении данного синдрома. В то же время многие авторы отмечают высокую частоту бессимптомного течения железодефицитной анемии, особенно легкой степени и у детей [20], что ограничивает практическое применение данного метода.

Другой подход основан на высокой частоте дефицита железа в качестве этиологического фактора анемии у детей. В связи с этим возможно установление диагноза железодефицитной анемии *ex juvantibus* — по наличию ответа (повышение уровня гемоглобина не менее чем на 10 г/л и величины гематокрита не менее чем на 3%) на 4-недельную терапию пероральными препаратами железа в дозировке 3 мг/кг [1]. Многими авторами данная позиция считается устарелой в связи с резким снижением доли железодефицитной анемии среди всех анемий детского возраста [12].

Те же возражения верны и для постановки диагноза только на основании низкого уровня гемоглобина, когда наличие у ребенка анемии заведомо считается связанным с дефицитом железа. Тем не менее, определение гемоглобина как скрининг-метода для диагностики железодефицитной анемии у детей широко используется как в зарубежной, так и российской практике. Кроме того, общий анализ крови остается хорошим методом контроля ответа на проводимую терапию [4], в связи с чем большой интерес представляют методы неинвазивного определения уровня гемоглобина у детей.

Индексы эритроцитов

Так как железодефицитная анемия является гипохромной и микроцитарной [15], были сделаны попытки провести дифференциальный диагноз с другими видами анемий по размеру эритроцитов и содержанию в них гемоглобина [15, 17]. Достоинство данного метода заключается в его общедоступности — MCV (средний объем эритроцита) и MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) определяют все гематологические анализаторы. Ограничение метода заключается в том, что, хотя анемия хронических заболеваний, с которой приходится проводить дифференциальный диагноз, обычно является нормоцитарной и нормохромной, при длительном течении может становится гипохромной и микроцитарной, т.е. мимикрировать под железодефицитную анемию [21]. С целью повышения диагностической ценности метода предложено использовать индекс Ментзера (Mentzer), который представляет собой отношение MCV к числу эритроцитов или введение в алгоритм дифференциальной диагностики показателя RDW (ширина распределения по объему) [15]. Несмотря на это, на сегодняшний день определение индексов эритроцитов не имеет самостоятельного значения и используется только в комплексе данных.

В связи с вышесказанным становится понятным разнообразие параметров, используемых для диагностики железодефицитной анемии: уровень сывороточного ферритина, процент насыщения трансферрина железом, общая железосвязывающая способность сыворотки, уровень сывороточного железа, цинк-протопорфирина, гепсидина [4, 17, 22–25]. Ни один из перечисленных параметров, к сожалению, не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для того, чтобы единолично и однозначно определить наличие или отсутствие железодефицитной анемии. Кроме того, для большинства параметров существует проблема нижней границы нормы, причем разброс параметров может быть весьма значительным [15, 17, 22, 23].

В российской практике объем исследований при подозрении на железодефицитную анемию закреплён «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению железодефицитной анемии» [24]. В соответствии с ним рекомендуется ориентироваться на уровень гемоглобина и эритроцитов, цветовой показатель, количество ретикулоцитов, морфологические характеристики эритроцитов при ручном подсчете или на индексы эритроцитов при исследовании общего анализа крови на гематологическом счетчике. В биохимическом анализе крови определяется уровень сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом, уровень сывороточного ферритина. При этом клинические рекомендации не регламентируют, какие из параметров обмена железа предпочтительны и какой объем исследования является минимально необходимым. Более удобен для практического применения проект новых клинических рекомендаций, представленный на сайте Национального общества детских гематологов и онкологов [16]. В проекте отмечена невозможность постановки диагноза только по уровню гемоглобина, необходимость верификации дефицита железа не менее чем двумя лабораторными тестами, а пробная терапия служит только дополнительным критерием установления диагноза.

Ферритин

В рамках клинических исследований наиболее часто используемым и наиболее диагностически ценным параметром обмена железа считается уровень сывороточного ферритина [4, 26]. За крайнее значение для его уровня обычно принимают 12 нг/мл [1, 4, 17, 20, 23, 26, 27] с колебаниями, по данным различных источников литературы, от 10 нг/мл [4] до 15 нг/мл [20, 22]. По рекомендациям ВОЗ нижней границей нормы ферритина является 12 мкг/л для детей моложе 5 лет и 15 мкг/л для детей обоих полов старше 5 лет [28]. Необходимо отметить, что значения ферритина у детей раннего возраста, грудных детей и беременных женщин обычно находятся на нижней

границе нормы даже в условиях нормального содержания железа в организме, что может затруднять диагностику железодефицитной анемии в данной группе населения [1].

Другая сложность в использовании этого показателя заключается в том, что ферритин — острофазовый белок [26] и его уровень значительно повышается при воспалении, что может маскировать существующий параллельно с воспалением дефицит железа. Предложен выход из данной проблемы — определять уровень сывороточного ферритина в комплексе с другими острофазовыми показателями (1 α -гликопротеин, С-реактивный белок) и повысить нижнюю границу нормального значения ферритина до 30 нг/мл [1, 17, 29]. Явный недостаток исследования дополнительных параметров — увеличение стоимости диагностики.

Сывороточное железо

Определение содержания сывороточного железа — наиболее «старый» метод оценки состояния обмена железа в организме, при котором выявляется та часть железа, которая циркулирует в сыворотке крови в связанном с трансферрином виде [30]. Таким образом, определяется лабильная часть железа, которая находится в транзитном состоянии между местом всасывания и местом назначения. Сывороточное железо, как и общая железосвязывающая способность сыворотки и процент насыщения трансферрина железом, является крайне лабильным и подвержено воздействию воспаления: интерлейкин-6, 2, 10, фактор некроза опухоли α стимулируют переход железа из сыворотки в макрофаги, причем степень такого стимулирования индивидуальна. Кроме того, при определении сывороточного железа необходимо учитывать изменение его концентрации после еды, так как постпрандиальные значения сывороточного железа отражают текущую абсорбцию железа из пищи [30]. Уровень сывороточного железа подвержен суточным колебаниям в пределах 10–20%, может изменяться в течение нескольких дней примерно на 15%, а его нормальные значения могут резко отличаться от общепринятых ввиду индивидуальных особенностей организма [30]. Кроме того, существуют технические трудности: при проведении забора крови и последующего анализа необходимо исключить контаминацию образцов железом из окружающей среды и оборудования, определение уровня сывороточного железа необходимо проводить в стандартизированное время суток [30].

Концентрация трансферрина и общая железосвязывающая способность сыворотки менее подвержены колебаниям по сравнению с сывороточным железом. Однако данные параметры снижаются относительно нормы только при полном истощении депо железа в организме, что не позволяет рекомендовать их использование для ранней диагностики дефицита железа [30].

Цинк-протопорфирин

Последний этап синтеза гемоглобина — внедрение молекулы железа под действием фермента феррохелатазы в молекулу протопорфирина и дальнейшее соединение с глобином. В условиях дефицита железа в красном костном мозге в молекулу протопорфирина вместо иона железа внедряется ион цинка. Повышение концентрации цинк-протопорфирина служит одним из первых индикаторов недостаточного количества железа в красном костном мозге. Уровень цинк-протопорфирина повышается в течение 1–2 нед после возникновения дефицита железа и остается повышенным в течение месяца и более после начала ферротерапии. Достоинство метода: определение протопорфирина осуществляется в капле цельной крови с помощью портативного гематофлуометра, что позволяет проводить массовые обследования [30]. Ограничением использования данного параметра является отсутствие четких критериев нормальных значений у детей младшего возраста. Кроме того, по результатам Н. Kitajima и соавт., уровень цинк-протопорфирина повышается не только при железодефицитной анемии, но и при анемиях другой этиологии: при апластической анемии, анемии при лейкозе [30].

Для установления нормального значения показателя эритроцитарного протопорфирина у детей разного возраста и уровня, при котором можно говорить о дефиците железа, проведено несколько независимых исследований. По данным Центра по контролю за заболеваниями, рекомендуемые нормальные показатели эритроцитарного протопорфирина >80 мкг/дл для детей от рождения до 2 лет и >70 мкг/дл для детей от 2 до 17 лет [30]. В то же время по результатам клинических исследований 97,5-й перцентиль популяционных значений уровня эритроцитарного протопорфирина составляет 40 мкг/дл у детей первого года жизни, 32 мкг/дл у детей от 1 года до 2 лет, 30 мкг/дл у детей 2–9 лет и 34 мкг/дл у детей 10–17 лет [30].

В связи с вышесказанным понятно стремление исследователей найти единый параметр, который сможет дать однозначный ответ относительно наличия или отсутствия дефицита железа в организме. Наиболее перспективные с этой точки зрения параметры — уровень растворимых трансферриновых рецепторов и ретикулярного гемоглобина, который не подвержен колебаниям под воздействием воспаления [4].

Растворимые трансферриновые рецепторы

Определение уровня растворимых трансферриновых рецепторов (рТР) методом твердофазного иммуноферментного анализа на сегодняшний день считается наиболее перспективным для дифференциальной диагностики между железодефицитной

анемией и анемией при хронических заболеваниях [4, 17, 26, 27]. Трансферриновые рецепторы присутствуют на поверхности мембран практически всех клеток организма, но в наибольшем количестве они обнаруживаются на эритроидных предшественниках и поэтому могут служить индикатором активности эритропоэза [17, 30]. Однако так как уровень рТР отражает изменения эритропоэза, вызванные любой причиной, этот параметр не является строго специфичным по отношению к железодефицитной анемии [31]. На сегодняшний день нет однозначного ответа, влияет ли воспаление на уровень рТР. Существуют данные, говорящие о том, что по указанному параметру можно дифференцировать железодефицитную анемию и анемию при хронических заболеваниях, в то же время имеются и прямо противоположные сведения [31]. Основная проблема в использовании уровня рТР в рутинной практике — низкая техническая доступность метода, а также вопрос стандартизации и возрастных норм. Кроме того, концентрация рТР не повышается до тех пор, пока тканевые запасы железа полностью не истощатся, что не позволяет использовать данный метод на этапах прелатентного дефицита железа [4, 14, 26, 30].

Ретикулоцитарный гемоглобин

Последний из кандидатов на роль универсального индикатора дефицита железа — ретикулоцитарный гемоглобин. Особенностью использования этого метода является то, что он отражает уровень железа в организме «в реальном времени». В нормальных условиях после выхода из красного костного мозга ретикулоцитам нужно 24 ч, чтобы стать зрелыми эритроцитами, поэтому гемоглобин ретикулоцитов (ретгемоглобин) отражает недавний синтез гемоглобина, т.е. показывает запасы в организме доступного для эритропоэза железа в последние 48 ч, при этом по результатам исследований [17, 27, 32] чувствительность метода составляет 60,7%. Повышение концентрации ретгемоглобина может быть методом мониторинга ответа на терапию [27, 32]. Достоинством метода является доказанная валидность в использовании ретгемоглобина в качестве индикатора дефицита железа у детей и наличие возрастных референсных значений [27, 32, 33], что выгодно отличает его от показателя растворимых трансферриновых рецепторов.

В то же время нельзя не упомянуть об ограничениях в использовании метода. Во-первых, определение ретгемоглобина может давать ложноотрицательный результат при комбинированном дефиците фолиевой кислоты и/или витамина В₁₂ и железа, так как данный показатель рассчитывается как соотношение объема клетки и содержания гемоглобина [27]. Во-вторых, ретгемоглобин быстро изменяет свою концентрацию при начале терапии железом

(в течение 2–4 дней от начала внутривенного введения препаратов железа), что позволяет использовать его как метод мониторинга ответа на терапию, но в то же время делает его использование для диагностики железодефицитной анемии на фоне начатой эмпирической терапии железом невозможным [27]. Третье ограничение для использования метода — отсутствие технической возможности определения ретгемоглобина большинством гематологических анализаторов. На настоящий момент ретгемоглобин определяет только счетчик фирмы Bayer ADVIA 120 [32].

Заключение

Таким образом, при установлении «простого» диагноза железодефицитной анемии участковый педиатр сталкивается со значительными сложностями. С одной стороны, существует большое разнообразие методов для подтверждения диагноза. С другой стороны, эти исследования малодоступны в первичном звене здравоохранения, требуют венепункции, что понижает комплаентность родителей ребенка, а полученные результаты требуют осторожного клинического интерпретирования.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization / UNICEF/UNU Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66914/1/WHO_NHD_01.3.pdf?ua=1 (дата обращения 23.03.2014)
- Pasricha S.R. Anemia: a comprehensive global estimate. *Blood* 2014; 123: 5: 611–612.
- Kassebaum N. J., Rashmi J., Mohsen N. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2013; 123: 615–624.
- Baker R.D., Greer F.R. The Committee on Nutrition. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age). *Pediatrics* 2010; 126: 1040–1050.
- Pasricha S.R., Black J., Muthayya S. et al. Determinants of Anemia Among Young Children in Rural India. *Pediatrics* 2010; 126: 1: e140–e149.
- Chang S., Wang L., Wang Y. et al. Iron-Deficiency Anemia in Infancy and Social Emotional Development in Preschool-Aged Chinese Children. *Pediatrics* 2011; 127: 4: e927–e933.
- Foote E.M., Sullivan K.M., Laird J.R. et al. Determinants of anemia among preschool children in rural, western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 4: 757–764.
- Цветкова О.А. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии. *РМЖ* 2009; 17: 5: 387–390. (Tsvetkova O.A. Medical and social aspects of iron deficiency anemia. *Russkij meditsinskij zhurnal* 2009; 17: 5: 387–390.)
- Казюкова Т.В. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста. *Педиатрия* 2011; 90: 4: 112–119. (Kazyukova T.V. Iron deficiency prophylaxis in young children. *Pediatrya* 2011; 90: 4: 112–119.)
- Silla L., Zelmanowicz A., Mito I. et al. The prevalence of anemia in Rio Grande Do Sul, Brazil: Is iron deficiency the silent burden hidden behind “normal” anemia? *Blood* 2008; 112: Abstract 5374.
- Hay G., Sandstad B., Whitelaw A. et al. Iron status in a group of Norwegian children aged 6–24 months. *Acta Paediatrica* 2004; 93: 5: 592–598.
- White K.C. Anemia Is a Poor Predictor of Iron Deficiency Among Toddlers in the United States: For Heme the Bell Tolls. *Pediatrics* 2005; 115: 2: 315–320.
- Делягин В.М. Недостаточность железа у детей и подростков. *Consilium medicum* 2008; 2. http://con-med.ru/magazines/pediatrics/215670/215662/?sphrase_id=27488 (дата обращения 26.03.2014) (Delyagin V.M. Iron deficiency in children and adolescents. *Consilium medicum* 2008; 2. http://con-med.ru/magazines/pediatrics/215670/215662/?sphrase_id=27488)
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. http://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/search/nhanes_continuous.aspx (дата обращения 23.03.2014)
- Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия: ГОСТ Р 52600.4–2008. М: Ньюдиамед 2005; 76. (Treatment protocol. Iron deficiency anemia: GOST R 52600.4–2008. Moscow: N'yudiamed 2005; 76.)
- Железодефицитная анемия у детей и подростков. Клинические рекомендации. Проект. <http://nodgo.org> (дата обращения 17.05.2015) (Iron deficiency anemia in children and adolescents. Clinical guidelines. Draft. <http://nodgo.org>)
- Goodnough L.T., Nemeth E., Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116: 4754–4761.
- Bay A., Dogan M., Bulan K. et al. A study on the effects of pica and iron-deficiency anemia on oxidative stress, antioxidant capacity and trace elements. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32: 9: 895–903.
- Bryant B.J., Yau Y.Y., Arceo S.M. et al. Ascertainment of Iron Depletion and Deficiency in Blood Donors Through Screening Questions for Pica and Restless Legs Syndrome. *Transfusion* 2013; 53: 8: 1637–1644.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю. Железодефицитная анемия. Практика педиатра 2008. <http://medi.ru/doc/j01080547.htm> (дата обращения 27.03.2014) (Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu. Iron deficiency anemia. *Praktika pediatra* 2008. <http://medi.ru/doc/j01080547.htm>)
- Arlot J.B., Hermine O., Darnige L. et al. Iron-Deficiency Anemia in Castleman Disease: Implication of the Interleukin 6/ Hepcidin Pathway. *Pediatrics* 2010; 126: 6: e1608–e1612.
- Lee J.-O., Lee J.H., Ahn S. et al. Prevalence and Risk Factors of Iron Deficiency Anemia in Korea: The Fifth Korean Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1). *J Korean Med Sci* 2014; 29: 2: 224–229. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924001/> (дата обращения 29.03.2014)
- Carter R.C., Jacobson J.L., Burden M. J. et al. Iron Deficiency Anemia and Cognitive Function in Infancy. *Pediatrics* 2010; 126: 2: e427–e434.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. Чернов В.М., Тарасова И.С. <http://nodgo.org> (дата обращения 27.03.2014) (Federal clinical guidelines on iron deficiency anemia diagnostics and treatment. CHernov V.M., Tarasova I.S. <http://nodgo.org>)
- Prentice A.M., Doherty C.P., Abrams S.A. et al. Hepcidin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children. *Blood* 2012; 119: 1922–1928.
- Pasricha S.R., Drakesmith H., Black J. et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries.

- Blood 2013; 121: 14: 2607–2617.
27. Mast A.E., Blinder M.A., Lu Q. *et al.* Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. Blood 2002; 99: 4: 1489–1491.
 28. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011. <http://www.who.int/vmnis/indicators/ferritin/en/> (дата обращения 29.03.2014)
 29. Thurnham D.I., McCabe L.D., Haldar S. *et al.* Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010; 92: 3: 546–555.
 30. Beard J. WHO, Centers for Disease Control and Prevention Assessing the iron status of populations. Second edition, including Literature Reviews. Annex 3 Indicators of the iron status of populations: free erythrocyte protoporphyrin and zinc protoporphyrin; serum and plasma iron, total iron binding capacity and transferrin saturation; and serum transferrin receptor. Geneva, World Health Organization 2007. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/ (дата обращения 29.03.2014)
 31. Leonard A.J., Patterson A.J., Collins C.E. *et al.* Is soluble transferrin receptor a useful marker in early stage iron deficiency? E-SPEN Journal 2013; 8: 5: e210–e212. [http://www.e-spen-journal.org/article/S2212-8263\(13\)00073-0/fulltext](http://www.e-spen-journal.org/article/S2212-8263(13)00073-0/fulltext)
 32. Buttarello M., Temporin V., Ceravolo R. *et al.* The New Reticulocyte Parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100. AJCP 2004; 121: 4: 489–495.
 33. Piva E., Brugnara C., Chiandetti L. *et al.* Automated reticulocyte counting: state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis. Clin Chem Lab Med 2010; 48: 10: 1369–1380.

Поступила 11.03.15

Пробиотики в профилактике atopического дерматита и пищевой аллергии у детей

Е.И. Касихина

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, Москва

Probiotics in the prevention of atopical dermatitis and food allergy in children

E.I. Kasikhina

Training and Research Medical Center, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

Обзор посвящен актуальной междисциплинарной проблеме — профилактике atopических заболеваний, в которой немаловажную роль играют пробиотические препараты. Анализ клинических катamnестических исследований экспертами показал, что назначение данных препаратов беременным женщинам и новорожденным достоверно уменьшает риск развития atopического дерматита.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, пробиотики, Линекс®.

The review deals with the relevant interdisciplinary problem — to prevent atopical diseases, in which probiotics play an important role. Analysis of clinical follow-up studies has shown that the use of these drugs in pregnant women and newborns significantly reduces the risk of atopical dermatitis.

Key words: children, atopical dermatitis, probiotics, Linex®.

Проблема микроэкологии кишечника в последние годы привлекает большое внимание не только педиатров, но и врачей других специальностей (гастроэнтерологов, неонатологов, дерматологов, инфекционистов). Состояние микробиоценоза кишечника оказывает большое влияние на жизнедеятельность растущего детского организма, особенно в период транзитной иммунологической и ферментативной незрелости у детей раннего возраста. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что наряду с активным участием кишечной микрофлоры в процессах переваривания и всасывания пищевых веществ, в формировании колонизационной резистентности желудочно-кишечного тракта микробиом оказывает существенное влияние на риск развития различных аллергических, аутоиммунных, онкологических заболеваний и определяет особенности течения метаболических процессов в будущем [1].

После рождения разнообразие микробиома кишечника увеличивается с возрастом [2]. Считается, что до рождения здоровый человеческий плод находится в условиях, свободных от бактерий. После рождения новорожденный подвергается атаке широкого спектра микробов, часть из которых встречается во время и после прохождения через родовые пути. Рожденные естественным путем младенцы колонизируются бактериальными сообществами, аналогичными вагинальной микробиоте их матери, в которой доминируют лактобациллы или *Sneathia spp.* У детей, рожденных

путем кесарева сечения, спектр бактериальных сообществ кишечника аналогичен микробиому поверхности кожи. В этом случае преобладают стафилококки, *Corynebacterium* и *Propionibacterium species* [3].

Рутинное изучение спектра микробиоты ранних этапов колонизации кишечника у детей, рожденных естественным путем и путем хирургического вмешательства, положило начало обоснованию выраженных различий в становлении иммунологической толерантности. Поэтому неудивительно, что младенцы, родившиеся путем кесарева сечения, имеют более высокий риск развития аллергических заболеваний и астмы [4]. Напротив, у доношенных новорожденных, родившихся через естественные родовые пути и получавших исключительно грудное вскармливание, преобладала «полезная» кишечная микробиота (высокие цифры бифидобактерий и низкий уровень *Clostridium difficile* и *E. coli*) [5]. Бифидобактерии играют решающую роль в становлении мукозальной толерантности, оказывающей влияние на стимуляцию врожденного иммунного ответа (через toll-like рецепторы) и индукцию Т-клеточных реакций [3, 6]. Большинство ученых сходятся во мнении, что формирование картины бактериальной колонизации кишечника происходит в течение первых недель жизни ребенка, и этот факт должен лечь в основу научно обоснованных методик применения пробиотических препаратов [7, 8].

Для объяснения резкого увеличения распространенности в последние десятилетия аллергических заболеваний D. Strachan более 20 лет назад предложил гигиеническую гипотезу [9]. В ее основе лежало утверждение, что использование большого количества химических детергентов для достижения «оптимальной чистоты» привело к изменению роли инфекции кожи и слизистых оболочек и росту числа

© Е.И. Касихина, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:37–43

Адрес для корреспонденции: Касихина Елена Игоревна — к.м.н., доц. каф. дерматовенерологии, микологии и косметологии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ
121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

атопических болезней. В последние годы автор дополнил эту гипотезу микробной гипотезой, согласно которой становление микробной флоры тесно связано с эпигенетическим развитием иммунной системы и формированием аллергических заболеваний [10]. В основу гипотезы легли результаты исследований последних десятилетий, свидетельствующие, что изменения микробного воздействия во внутриутробном периоде и колонизация кишечника в начале жизни играют существенную роль в регуляции развития, а затем и стабильности иммунной системы. Микробные воздействия во время внутриутробного развития связаны с эпигенетической регуляцией генов, участвующих в аллергическом воспалении, и в дальнейшем ведут к предрасположенности к аллергическим заболеваниям.

Понимание важности микробного контакта в хрупкие периоды жизни плода, новорожденного и младенца и программирования здоровых иммунных и метаболических процессов создает новые возможности для улучшения детского здоровья и снижения риска заболеваний в дальнейшей жизни. Эта концепция легла в основу исследования пробиотик-индуцированной модуляции механизмов, предупреждающих формирование аллергических заболеваний [6, 11].

Кишечная флора может способствовать возникновению аллергических заболеваний путем непосредственного влияния на иммунные механизмы слизистой оболочки. Резидентные микроорганизмы, взаимодействующие с человеком на протяжении тысячелетий, контактируют с толл-подобными (toll-like – TL) рецепторами слизистых оболочек пищеварительного тракта. Активация TL рецепторов влияет на секрецию цитокинов мукоцитами, воздействуя, таким образом, на дальнейший процессинг и презентацию антигенов бактериям клеткам хозяина, выработку и секрецию IgA, связанного с секреторным компонентом лизоцима, лактоферрина и других биологически активных веществ [12]. Показано, что нарушение состава микробной флоры кишечника в начале жизни может изменить баланс Th1/Th2 в пользу Th1 клеточного ответа и усугубить течение atopического дерматита [13, 14]. Экспериментальным путем доказано, что пробиотики подавляют Th2-реакции, снижая уровень интерлейкинов (IL) -4, IL-5 и IL-13 [15].

Наиболее выраженным среди проявлений дисбаланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта является дефицит лактобактерий, который отмечается у $1/3$ пациентов с atopическими заболеваниями. Помимо этого у детей с аллергодерматозами отмечается снижение уровня бифидобактерий, дефицит типичной кишечной палочки, сопровождающийся появлением штаммов с измененной ферментативной активностью (гемолизующие и лактозонегативные *E. coli*). Снижение протективной функции бифидобактерий и лактобактерий приводит к увеличению доли условно-патогенной флоры. Наиболее часто при этом реги-

стрируется избыточный рост энтерококков, стафилококков, клостридий и грибов рода *Candida* [7, 16, 17].

Стабильность взаимодействия микробных популяций является основой профилактики возникновения многих патологических процессов и гарантом эффективной жизнедеятельности организма. С 90-х годов прошлого века по настоящее время накоплена солидная доказательная база, свидетельствующая, что применение определенных видов пробиотиков для восстановления кишечной микрофлоры может повлиять на развитие иммунной системы и стимулировать барьерную функцию кишечника [18–20]. Пробиотики представляют собой смеси или продукты, состоящие из жизнеспособных микроорганизмов, присутствующих в желудочно-кишечном тракте [21]. Термин «пробиотик», который популяризировал R. Fuller в 1989 г., был определен Комитетом экспертов ВОЗ как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве в организм хозяина способны оказывать положительное действие на состояние его здоровья» [22]. В состав пробиотиков включают различные штаммы нормальной кишечной микрофлоры, из которых наиболее часто используются представители *E. coli*, лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* GG LCR35, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* и др.), штаммы бифидобактерий, *Saccharomyces boulardii*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*. Благодаря способности к адгезии на эпителиальных клетках кишечника, модуляции и стабилизации состава кишечной микрофлоры эти пробиотические бактерии могут играть важную роль в регуляции кишечного и системного иммунитета.

В последние 5 лет значительно возрос научный интерес к различным формам пробиотических препаратов (пероральным и наружным) как потенциально перспективным средствам для лечения и профилактики различных кожных заболеваний (экзема, atopический дерматит, акне, УФ-индуцированная патология), а также для коррекции рубцов [23].

Существуют многочисленные исследования по изучению эффективности пробиотиков для профилактики и лечения atopического дерматита, который считается наиболее распространенным atopическим заболеванием: частота встречаемости среди младенцев составляет 10–20% [24–26]. Традиционные методы лечения atopического дерматита включают назначение увлажняющих средств, антигистаминных препаратов, топических стероидов, ингибиторов кальциневрина и антибиотиков в случае присоединения вторичной инфекции. В последнее время наблюдается рост числа исследований, демонстрирующих преимущества в терапии и профилактике atopического дерматита при применении пребиотиков и/или пробиотиков в лечебном питании матерей и младенцев [16, 27, 28]. Суммируя данные клинических исследований, различных мета-анализов и систематических обзоров, можно с уверенностью утверждать, что пробиотики способны предотвращать развитие atopического дерматита, особенно

у младенцев, которые получали эти средства в период новорожденности и в грудном возрасте [28–30].

Через поисковик систематической литературы (PubMed, CINAHL, Cochrane Central Register databases) N. Foolad и A. Armstrong в 2013 г. отобрали данные о клинических исследованиях, в которых эффективность и безопасность пробиотиков при atopическом дерматите сравнивались с плацебо. В общей сложности выборка составила 13 клинических исследований, в которых приняли участие 3023 человека. В исследованиях использовались препараты, содержащие *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* strain HN019, *L. rhamnosus* strain HN001, *Lactobacillus acidophilus* как в виде монопрепаратов, так и в сочетании с пребиотиками. В 8 исследованиях авторы сообщили о профилактическом эффекте пре- и пробиотиков, применяемых дополнительно к основному питанию матерей с отягощенным аллергологическим анамнезом и/или младенцев с риском развития atopии [16, 25, 31–36]. В 5 из 13 выбранных исследований было отмечено значительное снижение выраженности клинических проявлений atopического дерматита у младенцев в основной группе [14, 36–39]. В 44, % работ авторы зафиксировали снижение тяжести заболевания в группе детей, принимающих пробиотики [14, 36, 37, 39].

Следует отметить, что клинические и экспериментальные основы профилактического и лечебного использования пробиотиков при аллергодерматозах были заложены Н. Мајамаа и соавт. в 1997 г. Назначение пробиотика детям, больным atopическим дерматитом в сочетании с непереносимостью коровьего молока, значительно улучшало состояние кожи и показатели индекса тяжести заболевания SCORAD [41].

Несколькими годами позже М. Kalliomaki и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании показали положительный эффект применения *L. rhamnosus* с целью профилактики atopического дерматита. Пробиотики назначались беременным женщинам с отягощенным анамнезом в отношении экземы, аллергического ринита или астмы в течение последнего месяца беременности, а также младенцам – в первые 6 мес жизни [16]. Контроль за заболеваемостью atopическим дерматитом проводился в течение 2 лет. На момент завершения рандомизированного исследования в нем приняли участие 159 матерей и 132 младенца. Авторы сообщили о 50%-м снижении частоты atopического дерматита у новорожденных в основной группе ($p=0,008$). Они пришли к выводу, что независимо от того, мать или ребенок получали пробиотический препарат, его применение может предотвратить atopические заболевания у новорожденных групп риска. В последующие годы М. Kalliomaki и соавт. (2003, 2007) оценили профилактическое действие пробиотических препаратов на участников исследования в возрасте 4 и 7 лет и установили снижение заболеваемости atopическим дерматитом на 44% у детей в возрасте 4 лет и на 36% – у детей в возрасте 7 лет по сравнению с группой плацебо ($p=0,027$) [35, 41].

К. Wickens и соавт. (2008) исследовали влияние двух независимых пробиотических штаммов лактобацилл на распространенность atopического дерматита и пищевой аллергии. Применение пробиотиков продолжалось в течение 2 лет. Тяжесть atopического дерматита определяли с помощью индекса SCORAD. Из 512 участников завершили исследование 446. Авторы сделали вывод, что при добавлении пробиотиков к питанию в дородовом и послеродовом периодах матерям и их новорожденным значительно снижается риск развития заболевания ($p=0,01$). Кроме того, тяжесть atopического дерматита у этих детей в возрасте 2 лет была значительно снижена ($p=0,009$). Авторы сообщили, что добавки с пробиотиками привели к 50%-му снижению встречаемости заболевания в исследуемых группах [36].

S. Gerasimov и соавт. (2010) провели исследование клинической эффективности пробиотика, содержащего *L. acidophilus* DDS-1, *B. lactis* UABLA-12 в сочетании с фруктоолигосахаридами, у детей дошкольного возраста, больных atopическим дерматитом средней степени тяжести. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании принимали участие 90 детей в возрасте 1–3 лет. Длительность применения пробиотика составила 8 нед. В конце исследования индекс SCORAD уменьшился на 33% в основной группе и на 19% – в группе плацебо ($p=0,001$). Применение пробиотиков у больных детей приводило к уменьшению уровня лимфоцитов CD4 и CD25 и увеличению количества CD8, в этой связи авторы отметили, что пробиотики могут играть роль в регуляции иммунного ответа при atopическом дерматите [38].

Таким образом, существует серьезная доказательная база научных данных, свидетельствующая о том, что развитию atopических заболеваний способствует снижение количества лактобацилл и бифидобактерий, которые в норме присутствуют в кишечной флоре новорожденных [7, 16, 17, 38]. У детей с аллергодерматозами отмечается рост количества клостридий, бактероидов и некоторых штаммов *E. coli*, которые нарушают нормальную работу кишечника [7, 16, 17, 48]. Липосахариды грамотрицательной флоры приводят к увеличению уровня эндотоксинов, усугубляя течение бронхиальной астмы и atopического дерматита. Многочисленными клиническими исследованиями подтверждено, что пробиотические бактерии, входящие в состав пробиотиков, играют роль в поддержании колонизационной резистентности, т.е. оказывают выраженную антагонистическую активность в отношении патогенных микроорганизмов, продуцируя различные органические кислоты, перекись водорода, бактериоцины и антибиотики [42].

В отечественной практике среди наиболее изученных препаратов, нормализующих микрофлору кишечника, является Линекс® [43, 44]. Одна капсула препарата содержит не менее $1,2 \cdot 10^7$ живых лиофилизированных молочнокислых бактерий: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*. Живые

молочнокислые бактерии являются нормальной составляющей естественной микрофлоры кишечника и содержатся в пищеварительном тракте новорожденного. Распределение микрофлоры в пищеварительном тракте ребенка имеет свои особенности — преобладание лактобактерий и молочнокислого стрептококка в тонком, а бифидобактерий — в толстом отделе кишечника. Линекс® обеспечивает поступление микрофлоры в количественно и качественно сбалансированных соотношениях, поэтому применяется для нормализации микрофлоры кишечника у детей с аллергическими заболеваниями. При изучении фармакологических особенностей Линекса® было показано, что бифидобактерии, лактобациллы и энтерококки вызывают сдвиг pH кишечника в кислую сторону за счет брожения лактозы, при этом кислая среда угнетает рост патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивает оптимальное действие пищеварительных ферментов [43]. Кроме того, *L. acidophilus* вырабатывают высокоактивную перекись водорода, благодаря чему оказывают выраженное вирусоцидное действие в отношении вируса иммунодефицита человека [34, 45].

В исследовании E. Isolauri (2000) были продемонстрированы благоприятные эффекты штамма *B. lactis* (Bb-12) при атопическом дерматите у детей первого года жизни. В проведенном исследовании младенцы с развитием экземы в период исключительно грудного вскармливания были переведены на вскармливание высокогидролизованными смесями с добавлением *L. rhamnosus* или *B. lactis* либо такой же смесью без пробиотиков. Через 6 мес у детей, получавших обогащенные смеси, было отмечено достоверное улучшение состояния кожи в соответствии со шкалой SCORAD. При этом произошло повышение сывороточного уровня трансформирующего фактора роста β_1 , участвующего в подавлении воспалительной реакции путем выработки IgA и индукции толерантности к антигенам; кроме того, отмечено снижение уровня sCD4, маркера стимуляции Т-лимфоцитов [14].

Механизм действия бифидобактерий Bb-12, входящих в состав биологической добавки Линекс для детей®, достаточно хорошо изучен. Рандомизированными исследованиями доказано, что добавление в пищу бифидобактерий Bb-12 как в монопрепарате, так и в сочетании с лактобациллами улучшает состояние мукозального барьера кишечника, нормализует иммунологические показатели врожденного и адаптивного иммунитета, уменьшая выраженность симптомов атопии [17, 37, 46–48]. Вывод, суммирующий результаты исследований действия Bb-12, был включен ВОЗ в одно из положений первичной профилактики атопии: насыщенность кала бифидобактериями у младенцев может быть одним из триггеров дебюта атопии, а также критерием, определяющим степень тяжести заболевания [49].

Поскольку Линекс для детей® не содержит лактозы, ароматизаторов, красителей, вкусовых доба-

вок, глютена, пальмового масла, а вспомогательный компонент мальтодекстрин является нейтральным для пищеварения ребенка, его можно рекомендовать для широкого использования детям с рождения при различных состояниях, требующих применения пробиотиков, а также детям раннего возраста, которые отличаются повышенным риском развития пищевой аллергии и атопического дерматита.

Таким образом, результаты катамнестических клинических исследований свидетельствуют, что применение бифидобактерий и лактобактерий в пренатальном периоде и в первые 2 года жизни предотвращает сенсибилизацию к новым антигенам в период перевода детей с грудного вскармливания на смеси, нормализует у них уровень IgE и оказывает профилактическое действие в отношении атопической экземы [35, 41, 48–53]. Есть предположение, что у пациентов в возрасте старше 5–6 лет активность желудочно-кишечного микробического барьера достигает «взрослых» значений, и при этом эффективность пробиотиков может существенно снижаться. Тем не менее исследованием, проведенным в Корее, было показано, что прием пробиотических добавок взрослыми, страдающими атопическим дерматитом, приводил к модуляции продукции цитокинов мононуклеарами периферической крови и уменьшению тяжести течения заболевания [54].

Существует крайне мало исследований применения пробиотиков для лечения пищевой аллергии [55]. Кроме того, большая часть клинической информации, касающейся данной проблемы, является производной от анализа исследований с участием пациентов с атопическим дерматитом или результатов экспериментов на мышах. У мышей-моделей терапевтический эффект применения бифидобактерий заключался в подавлении Th2-ответа, уменьшении выраженности анафилактических реакций на пищевые аллергены [56, 57].

В нескольких клинических исследованиях добавление в пищу пробиотиков значимо не изменяло уровень аллергических воспалительных маркеров (иммуноглобулин Е общий) или цитокинов при непереносимости коровьего молока [58]. Наиболее значительные улучшения наблюдались, когда назначение пробиотиков сочеталось с грудным вскармливанием и гипоаллергенной диетой. На сегодняшний день исследования дали несовместимые выводы об эффективности пробиотиков для профилактики и лечения пищевой аллергии. Эти расхождения могут объясняться неоднородностью исследований (условия, выбор пробиотика, возраст) и сравнительно недавно (не более 5 лет) возникшим интересом к данной проблеме, что является недостаточным для окончательных выводов о целесообразности применения пробиотиков с целью терапии пищевой аллергии.

Катамнестическими исследованиями, проведенными в течение последних 30 лет, пробиотики были признаны безопасными для детей [59]. Лактобациллы

и молочнокислые бактерии применяются в больших количествах как добавки в обычных пищевых продуктах и считаются не только безопасными, но и полезными [39]. При применении пробиотиков у здоровых детей было зарегистрировано ничтожно малое количество рисков для здоровья [18]. По заключению испанских экспертов, нет никаких сообщений об аллергических реакциях на препараты, содержащие пробиотики [60].

Заключение

На развитие иммунологической толерантности и аллергии у детей оказывает влияние комплекс факторов: генетическая предрасположенность, эпигенетический импринтинг, инфекция и, конечно, экология. Стратегия формирования ранней колонизации кишечника с количественным преобладанием лакто- и бифидобактерий должна включать грудное вскармливание, превентивную тактику в отношении оперативных родов или перинатального назначения антибиотиков (где это возможно) и проживание в экологически благоприятных условиях. Исключительно только грудное вскармливание в течение 6 мес жизни ребенка, использование гидролизатов, когда грудное вскармлив-

вание невозможно, и задержка с введением прикорма в возрасте от 4 до 6 мес остаются основными правилами первичной профилактики пищевой аллергии. Одним из перспективных направлений в профилактике аллергодерматозов и, в частности, atopического дерматита, по мнению экспертов ВОЗ, является применение пробиотических препаратов [22, 49]. Многолетнее изучение сложного взаимодействия микроорганизмов в окружающей среде, микрофлоры, колонизирующей слизистые оболочки, а также ее способности модулировать иммунный ответ позволило по-новому взглянуть на некоторые аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний. Кроме того, обсуждение микробной гипотезы в научном мире привело к появлению доказательной базы о наличии связи между иммунными реакциями и микрофлорой кишечника, а также о влиянии этой ассоциации на развитие аллергических заболеваний. На сегодняшний день достаточно результатов клинических исследований, чтобы сделать вывод о том, что влияние пробиотиков на иммунную систему может быть полезным для профилактики и лечения аллергических заболеваний, особенно atopического дерматита [22, 48, 49].

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Особенности становления кишечной микрофлоры у детей раннего возраста. Педиатрия 2014; 6: 138–144. (Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A. Features of formation of intestinal microflora at children of early age. Peditrija 2014; 6: 138–144.)
2. Yatsunenکو T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature 2012; 486: 222–227.
3. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 11971–11975.
4. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A. et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. Clin Exp Allergy 2008; 38: 629–633.
5. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A. et al. Gut microbiota composition and development of atopie manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. Gut 2007; 56: 661–667.
6. Olszak T., An D., Zeissig S. et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. Science 2012; 336: 489–493.
7. Bjorksten B., Sepp E., Julge K. et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 516–520.
8. Bottcher M.F., Nordin E.K., Sandin A. et al. Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and nonallergic infants. Clin Exp Allergy 2000; 30: 1590–1596.
9. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. Br Med J 1989; 299: 1259–1260.
10. Strachan D.P. Family size, infection and atopie: the first decade of the «hygiene hypothesis». Thorax 2000; 55: 1: 2–10.
11. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopie dermatitis: a meta-analysis. Epidemiology 2012; 23: 402–414.
12. Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W. et al. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. J Exp Med 2002; 196: 1645–1651.
13. Perzanowski M.S., Miller R.L., Thorne P.S. et al. Endotoxin in inner-city homes: associations with wheeze and eczema in early childhood. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1082–1089.
14. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. et al. Probiotics in the management of atopie eczema. Clin Exp Allergy 2000; 30: 1604–1610.
15. Feleszko W., Jaworska J., Rha R.D. et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. Clin Exp Allergy 2007; 37: 498–505.
16. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopie disease: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet 2001; 357: 1076–1079.
17. Sepp E., Julge K., Mikelsaar M. et al. Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children. Clin Exp Allergy 2005; 35: 1141–1146.
18. Salminen S., Von Wright A., Morelli L., Marteau P. Demonstration of safety of probiotics – a review. Int J Food Microbiol 1998; 44: 93–106.
19. Salminen S., Bouley C., Boutron-Ruault M.C. et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. Br J Nutr 1998; 80: 1: 147–171.
20. Захаренко С.М. Иммунотропные эффекты пробиотиков. Инфекционные болезни 2014; 12: 1: 71–80. (Zakharenko S. M. Immunotropic effects of probiotics. Infekcionnye bolezni 2014; 12: 1: 71–80.)
21. Havenaar R. and Huis in't Veld J. Probiotics: a general view. In: B.J. Wood (ed.) The lactic acid bacteria Vol. 1. The lactic acid bacteria in health and disease. Chapman and Hall, New York, NY, USA 1992; 209–224.
22. FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2006; 88:1–36.

23. Касихина Е.И. Возможности использования комплекса пробиотических штаммов с микроэлементами в дерматовенерологии. Врач 2014; 12: 17–21. (Kasikhina E.I. Possibilities of use of a complex of pro-biotic strains with microcells in a dermatovenereology. Vrach 2014; 12: 17–21.)
24. Folster-Holst R. Probiotics in the treatment and prevention of atopic dermatitis. Ann Nutr Metabol 2010; 57: 16–19.
25. Gruber C., Van Stuijvenberg M., Mosca F. and the MIPS1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 791–797.
26. Kim H.J., Kim H.Y., Lee S.Y. et al. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. Korean J Pediatr 2013; 56: 9: 369–376.
27. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bottcher M.F. et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1174–1180.
28. Kukkonen K., Savilahti E., Haahela T. et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 192–198.
29. Kim N.Y., Ji G.E. Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis. Korean J Pediatr 2012; 55: 193–201.
30. Lee J., Seto D., Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 116–121.
31. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J. et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. J Nutr 2008; 138: 1091–1095.
32. Arslanoglu S., Moro G.E., Boehm G. et al. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. J Biol Regul Homeost Agents 2012; 26: 49–59.
33. Dotterud C.K., Storro O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. Br J Dermatol 2010; 163: 616–623.
34. Kim J.Y., Kwon J.H., Ahn S.H. et al. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 386–393.
35. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. The Lancet 2003; 361: 1869–1871.
36. Wickens K., Black P.N., Stanley T.V. et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 788–794.
37. Dotterud C.K., Storro O., Johnsen R. et al. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. Br J Dermatol 2010; 163: 616–623.
38. Gerasimov S.V., Vasjuta V.V., Myhovich O.O., Bondarchuk L.I. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Am J Clin Dermatol 2010; 11: 351–361.
39. Kirjavainen P.V., Salminen S.J., Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 223–227.
40. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 2: 179–185.
41. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1019–1021.
42. Николаева С.В. Роль молочнокислых бактерий в здоровье человека. Лечащий врач 2013; 2: 78–80. (Nikolaeva S. V. Role of lactic bacteria in health of the person. Lechashii vrach 2013; 2: 78–80.)
43. Циколия Э.М. Клиническая фармакология Линекса®. Международный Журнал прикладных и фундаментальных исследований 2013; 8: 106–107. (Tsikoliya E.M. Clinical Lineks's pharmacology. Mezhdunarodnyi Zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy 2013; 8: 106–107.)
44. Шевяков М.А. Пробиотики и профилактика аллергии. Вopr prakt pediat 2012; 7: 2: 2–6. (Shevyakov M. A. Probiotics and prevention of an allergy. Vopr prakt pediat 2012; 7: 2: 2–6.)
45. Klebanoff S.J., Coombs R.W. Viricidal effect of Lactobacillus acidophilus on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission. J Exp Med 1991; 174: 1: 289–292.
46. Christensen H.R., Larsen C.N., Kstel P. et al. Immunomodulating potential of supplementation with probiotics: a dose response study in healthy young adults. FEMS Immunol Med Microbiol 2006; 47: 380–390.
47. Ouwehand A.C. Antiallergic Effects of Probiotics. J Nutr 2007; 137: 794–797.
48. Kirjavainen P.V., Arvola T., Salminen S.J., Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? Downloaded from <http://gut.bmj.com/> on May 19, 2015 – Published by group. bmj.com.
49. Focchi A., Pawankaret R., Cuello-Garcia C. et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. World Allergy Organization J 2015; 8: 4–17.
50. Dang D., Zhou W., Lun Z. et al. Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema. J Int Med Res 2013; 41: 5: 1426–1436.
51. West C., Hammarström M., Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease--follow-up at 8-9 years of age. Allergy 2013; 68: 8: 1015–1020.
52. Toh Z., Anzela A., Tang M. et al. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. Front Pharmacol 2012; 3: 171.
53. Foisy M., Boyle R., Chalmers J. et al. Overview of Reviews The prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. Evid Based Child Health 2011; 6: 5: 1322–1339.
54. Kim H., Kwack K., Kim D.Y., Ji G.E. Oral probiotic bacterial administration suppressed allergic responses in an ovalbumin-induced allergy mouse model. FEMS Immunol Med Microbiol 2005; 45: 259–267.
55. Castellazzi A.M., Valsecchi C., Caimmi S. et al. Probiotics and food allergy. Ital J Pediatr 2013; 39: 47.
56. Zhang L.L., Chen X., Zheng P.Y. et al. Oral Bifidobacterium modulates intestinal immune inflammation in mice with food allergy. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 928–934.
57. Schiavi E., Barletta B., Buteroni C. et al. Oral therapeutic administration of a probiotic mixture suppresses established Th2 responses and systemic anaphylaxis in a murine model of food allergy. Allergy 2011; 66: 499–508.
58. Hol J., van Leer E.H., Elink Schuurman B.E. et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1448–1454.
59. Kaminska E. Effectiveness and safety of probiotics in children on the basis of clinical trials. Medycyna Wieku Rozwojowego 2012; 16: 240–251.
60. Berasategui A., Villarejo B., Sanchez C. et al. Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal product in Spain. Guidelines. J Inv Allergol Clin Immunol 2011; 21: 496–506.

RU1508371270

Поступила 08.06.15

ЧТОБЫ ЖИВОТИК
ОСТАВАЛСЯ В ПОРЯДКЕ



ДЕТСКИЕ БАКТЕРИИ*

Линекс для детей®
содержит детские бактерии,
которые так необходимы
малышу, чтобы животик
оставался в порядке^{1,2}.

Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB12^{1,2}

- наиболее изученный и часто применяемый штамм
- хорошая переносимость
- клиническая эффективность
- безопасность применения у детей с периода новорожденности

Линекс для детей® содержит бифидобактерии BB12, которые способствуют нормализации пищеварительной микрофлоры при коликах, образовании газа, диарее, запоре^{1,2}.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ЛИНЕКС ДЛЯ ДЕТЕЙ®. Лиофилизированный порошок бифидобактерий (*Bifidobacterium animalis* не менее 1,0x10⁸ КОЕ/г). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Рекомендуется в качестве БАД к пище – источника пробиотических микроорганизмов. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: Детям с рождения до 7 лет – по 1 пакетик 1 раз в день во время еды; детям с 7 до 12 лет – по 2 пакетика в день во время еды. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость компонентов БАД. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Не смешивать содержимое пакетика с горячими напитками – температура продукта должна быть не выше 35 °С. Рекомендуемая продолжительность приема – 30 дней. При необходимости курс можно повторить через 1 месяц.

Материал предназначен для медицинских/фармацевтических работников

RU1501283400

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3,
тел.: +7 (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru



Свидетельство о государственной регистрации
№ RU.77.99.11.003.E.011651.12.14 от 02.12.2014

РЕКЛАМА

© 2013 Sandoz. Все права защищены. Фото: И.Н. Дмитриев. 2013. №3-74-79.

SANDOZ
a Novartis company

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Прогнозирование отставания длины тела в постконцептуальном возрасте 38–40 нед у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Е.В. Фарейтор, А.М. Литвинова, Л.А. Пестряева, С.Ю. Захарова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», Екатеринбург

Prediction of height growth retardation in very low and extremely low birthweight premature infants at 38–40 postconceptual weeks

E.V. Fareytor, A.M. Litvinova, L.A. Pestryaeva, S.Yu. Zakharova

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

Проведено клинико-лабораторное обследование глубоко недоношенных детей для прогнозирования формирования отставания в росте к постконцептуальному возрасту 38–40 нед. Основную группу составили 84 недоношенных ребенка с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, группу контроля — 20 практически здоровых доношенных детей. Показано, что информативными признаками, позволяющими прогнозировать отставание в росте к постконцептуальному возрасту 38–40 нед, являются наличие (или отсутствие) у матери при настоящей беременности фетоплацентарной недостаточности декомпенсированной формы, нарушение маточно-плацентарного кровообращения III степени, наличие (или отсутствие) у матери патологии со стороны эндокринной системы, уровень лактата и уровень парциального напряжения кислорода при 50% насыщении в крови недоношенного ребенка в возрасте 1 мес.

Ключевые слова: новорожденные, очень низкая масса тела при рождении, экстремально низкая масса тела при рождении, отставание в росте, постконцептуальный возраст 38–40 нед, прогнозирование.

Extremely premature infants underwent clinical laboratory examinations to predict growth retardation at 38–40 conceptual weeks. A study group comprised 84 very low and extremely low birthweight premature infants; a control group consisted of 20 apparently mature babies. The informative signs that can predict growth retardation at 38–40 postconceptual weeks are shown to be the presence (absence) of decompensated maternal fetoplacental insufficiency during the current pregnancy, grade III maternal-placental blood circulatory disorders, the presence (absence) of maternal endocrine diseases, the level of lactate and partial pressure of oxygen at 50% saturation in the blood of a premature infant who was one month old.

Key words: newborns, very low birthweight, extremely low birthweight, growth retardation, 38–40 postconceptual weeks, prediction.

В настоящее время в связи с достижениями в области реанимации, интенсивной терапии и неонатологии значительно возросла выживаемость недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела [1–4]. Доля новорожденных с массой тела менее 1500 г составляет 12% от общего количества детей, родившихся недоношенными [2], но именно эта группа детей является основной по формированию хронической патологии, инвалидности и отставанию в развитии.

Отставание в физическом развитии на первом–втором году жизни является практически характерным для детей с очень низкой массой тела при рождении [5–8]. Для недоношенных детей свойственны высокие темпы прироста массы и длины тела на пер-

вом году жизни (за исключением первого месяца жизни) [2, 9], но при этом крайне незрелые дети по абсолютным показателям роста и массы тела значительно отстают («миниатюрные» дети) от показателей доношенных сверстников, и в последующие годы жизни могут сохранять своеобразную гармоничную «задержку» физического развития.

На ранних этапах выхаживания глубоконедоношенных детей одной из главных целей является достижение к 40 нед постконцептуального возраста массоростовых показателей, соответствующих таковым для здоровых доношенных новорожденных, поскольку именно этим в большей степени определяется прогноз физического развития ребенка в дальнейшем [5].

Цель исследования: прогнозирование возможного отставания в росте у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, по достижении ими постконцептуального возраста 38–40 нед.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено клинико-инструментальное обследование 104 детей. Основную группу составили 84 недоношенных ребенка с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В группу контроля вошли 20 здоровых доношенных новорожденных детей.

Критерии включения: масса тела ребенка при рождении менее 1500 г, срок гестации до 33 нед, стаби-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:44–49

Адрес для корреспонденции: Фарейтор Елена Валентиновна — к.м.н., врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Литвинова Алла Михайловна — к.м.н., в.н.с. отделения по разработке и внедрению новых медико-организационных форм перинатальной помощи указанного учреждения

Пестряева Людмила Анатольевна — к.б.н., рук. отделения биохимических методов исследования указанного учреждения

Захарова Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., в.н.с. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста указанного учреждения 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

лизация основных витальных функций к возрасту 1 мес. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, выявленные антенатально пороки развития.

В ходе исследования наблюдавшиеся дети были разделены на подгруппы. Поскольку величина массы тела более вариабельна и в большей мере подвержена влиянию воздействующих факторов (питание, уход), а наиболее устойчивым показателем уровня физического развития является длина тела, отражающая морфофункциональную активность роста и созревания различных систем и органов [10], именно показатель длины тела (линейного роста) стал критерием включения детей в ту или иную подгруппу. Подгруппу 1 составили 32 (38%) недоношенных ребенка, достигших к постконцептуальному возрасту 38–40 нед показателей длины тела у доношенных детей. Подгруппу 2 составили 52 (62%) недоношенных ребенка, не достигших к постконцептуальному возрасту 38–40 нед показателей длины тела у доношенных. Сформированные подгруппы были сопоставимы по среднему гестационному возрасту. Распределение наблюдаемых детей по массе при рождении представлено в табл. 1.

У всех наблюдавшихся детей анализировались анамнестические данные путем изучения обменных карт беременных, истории родов; оценивался возраст матери, состояние ее здоровья, характер течения беременности и родов. Всем детям проводились стандартные клинические и биохимические обследования, оценка кислородного гомеостаза. Обследование детей проводилось в возрасте 1 мес при стабилизации витальных функций.

Состояние кислородного и кислотно-основного гомеостаза изучали на аппарате ABL-700 фирмы «Radiometr» (Дания). В капиллярной крови определяли следующие параметры: pH – отрицательный логарифм концентрации водородных ионов; $p\text{CO}_2$ – парциальное напряжение двуокси углерода в крови (мм рт.ст.); HCO_3^- – концентрация бикарбоната (гидроксикарбоната) в крови; $p_a\text{O}_2$ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (мм рт.ст.); $s_a\text{O}_2$ – насыщение кислородом крови (%); ctO_2 – артериальная концентрация общего кислорода в крови (мл/дл); ctHb – концентрация общего гемоглобина (г/л); FHHb – фракция фетального гемоглобина (%); p_{a50} – напряжение кислорода крови при ее десатура-

ции наполовину (на 50%) (мм рт.ст.); $\text{Fshunt} (T_c)$ – относительный физиологический шунт (% венозной крови, которая не оксигенируется в процессе протекания по легочным капиллярам); $\text{RI}(T_c)$ – дыхательный индекс; $p_{(A-a)}\text{O}_2$ – альвеоло-артериальный градиент по кислороду, уровень лактата в крови (мм рт.ст.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows, «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средней величины и среднеквадратичного отклонения. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) – непараметрический критерий χ^2 , в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (различия средних считались статистически достоверными, если уровень значимости не превышал 0,01 и 0,05). Для определения информативности показателей и создания решающего правила прогноза применяли процедуру дискриминантного анализа, реализованного в прикладной программе «Statgraphics 2.1».

Результаты и обсуждение

Средний возраст матерей наблюдавшихся детей не различался и составил $29,4 \pm 1,2$ года. При анализе состояния здоровья матерей были проанализированы данные, представленные в табл. 2. В структуре экстрагенитальной патологии, независимо от принадлежности детей к той или иной подгруппе, доминировали анемия беременных, болезни системы кровообращения и мочеполовой системы. Однако у матерей детей 2-й подгруппы регистрировались и болезни эндокринной системы.

Характеристика течения беременности матерей детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела представлена в табл. 3. Наиболее частыми осложнениями при беременности у матерей наблюдавшихся детей были угроза невынашивания, преэклампсия в основном средней и тяжелой степени, хроническая фетоплацентарная недостаточность, преимущественно суб- и декомпенсированная, нарушение маточно-плацентарного кровообращения. При этом у матерей детей 2-й подгруппы перечисленные осложнения наблюдались достоверно чаще.

После рождения все недоношенные дети поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии до стабилизации состояния. В последующем их переводили на II этап выхаживания в отделение патологии новорожденных.

По достижении детьми возраста 1 мес были исследованы показатели газового состава крови (табл. 4). У наблюдаемых детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела показатели парциального напряжения кислорода в капиллярной крови ($p\text{O}_2$) и сатурации гемоглобина (SO_2) не различались с показателями у детей контрольной группы. Отмечалось достоверное

Таблица 1. Распределение недоношенных детей по массе тела при рождении

Масса тела	1-я подгруппа (n=32)		2-я подгруппа (n=52)	
	абс.	%	абс.	%
≤999 г	2	6,25	23	44,23
1000—1200 г	10	31,25	15	28,85
1201—1499 г	20	62,6	14	26,92

Таблица 2. Структура экстрагенитальной патологии у матерей детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, абс. (%)

Класс заболеваний по МКБ 10	Матери новорожденных детей			Уровень значимости (p)
	1-я подгруппа (n=32)	2-я подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=20)	
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов (анемия)	10 (31,3)	37 (75,2)	4 (20)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{2-к}=0,003$
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (гипотиреоз, ожирение)	0	8 (15,4)	1 (5)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-к}=0,066$
Класс IX. Болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия, вегетососудистая дистония)	11 (34,4)	28 (53,9)	6 (30)	$p_{1-2}=0,042$ $p_{2-к}=0,048$
Класс X. Болезни органов дыхания	4 (12,5)	9 (17,3)	3 (15)	
Класс XI. Болезни органов пищеварения (панкреатит, гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.)	9 (28,1)	8 (15,4)	6 (30)	$p_{1-2}=0,081$
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	14 (43,8)	28 (53,9)	3 (15)	
В том числе:				
— пиелонефриты	7 (21,9)	13 (25,0)	3 (15)	$p_{1-к}=0,030$
— гинекологические заболевания	7 (21,9)	15 (28,9)	0	$p_{2-к}=0,014$
Класс XV. Другие отклонения от нормы (в том числе АФС)	3 (9,7)	9 (17,3)	0	$p_{2-к}=0,048$
ВПР матки	1 (3,1)	4 (7,7)	0	
Практически здорова	3 (9,4)	0	7 (42,8)	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-к}=0,011$ $p_{2-к}=0,000$

Примечание. АФС — антифосфолипидный синдром; ВПР — врожденный порок развития.

Таблица 3. Характеристика течения беременности у матерей детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, абс. (%)

Акушерский анамнез	Матери новорожденных детей			Уровень значимости (p)
	1-я подгруппа (n=32)	2-я подгруппа (n=52)	Группа контроля (n=20)	
Угроза прерывания беременности	16 (50,0)	31 (59,6)	3 (15)	$p_{1-к}=0,011$; $p_{2-к}=0,001$
Преэклампсия	19 (59,4)	33 (63,5)	13 (65)	
В том числе:				
— легкой степени тяжести	7 (21,9)	9 (17,3)	10 (50)	$p_{1-к}=0,029$; $p_{2-к}=0,005$
— средней степени тяжести	5 (15,6)	12 (23,1)	3 (15)	$p_{1-к}=0,029$; $p_{2-к}=0,024$
— тяжелой степени тяжести	7 (21,9)	12 (23,1)	0	
ХФПН	20 (62,5)	37 (71,2)	4 (20)	$p_{1-к}=0,005$; $p_{2-к}=0,000$
В том числе:				
— компенсированная	3 (9,4)	4 (7,7)	4 (20)	$p_{2-к}=0,071$
— субкомпенсированная	16 (50,0)	24 (46,2)	0	$p_{1-к}=0,0003$; $p_{2-к}=0,001$
— декомпенсированная	1 (3,1)	10 (19,2)	0	$p^{1-2}=0,017$; $p_{2-к}=0,038$
НМПК	11 (34,4)	28 (53,9)	0	$p_{1-2}=0,042$; $p_{1-к}=0,056$ $p_{2-к}=0,000$
— I степени	3 (9,4)	4 (7,69)	0	
— II степени	7 (21,9)	10 (19,2)	0	$p_{1-к}=0,0296$; $p_{2-к}=0,038$
— III степени	1 (3,1)	14 (26,9)	0	$p_{1-2}=0,0026$; $p_{2-к}=0,014$
Маловодие, многоводие	8 (25,0)	12 (23,1)	0	$p_{1-к}=0,013$; $p_{2-к}=0,019$
ОРВИ во время беременности	11 (34,4)	14 (26,9)	4 (20)	
ХВМИ (ЦМВ, ВПГ, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз)	16 (50,0)	27 (51,0)	4 (20)	$p_{1-к}=0,038$; $p_{2-к}=0,02$

Примечание. ХФПН — хроническая фетоплацентарная недостаточность; НМПК — нарушение маточно-плацентарного кровообращения; ХВМИ — хроническая внутриматочная инфекция; ЦМВ — цитомегаловирус; ВПГ — вирус простого герпеса.

повышение парциального напряжения углекислого газа ($p\text{CO}_2$) у детей основных подгрупп ($p_{1-k} \leq 0,01$; $p_{1-2} \leq 0,05$) и, как следствие, достоверное снижение pH на этом фоне. У этих детей выявлялись высокие показатели альвеоло-артериального градиента по кислороду $p(\text{A-a})_{\text{O}_2}$ и повышение фракции внутрилегочного шунта (Fshunt(T)), что свидетельствует о нарушении переноса кислорода через альвеолярную мембрану.

Достоверно высокий уровень лактата был выявлен у детей, сформировавших к постконцептуальному возрасту 38–40 нед отставание по длине тела ($p_{1-2} \leq 0,05$). Это подтверждает более высокую степень тканевой гипоксии у данной категории детей, поскольку повышение уровня лактата в плазме крови свидетельствует о дисбалансе кислородного обмена, указывая на преобладание анаэробного метаболизма углеводов [11].

Концентрация общего гемоглобина в крови у недоношенных детей была достоверно ниже, чем у доношенных ($p_{1-k, 2-k} \leq 0,01$), что подтверждает наличие и гемического компонента гипоксии, снижающего кислород-транспортную функцию крови. Нарушения усугубляются достоверно высоким уровнем фетального гемоглобина у детей основных подгрупп – как известно, фетальный гемоглобин обладает повышенным сродством к молекуле кислорода [8, 9], в связи с чем отмечено достоверное снижение общей концентрации кислорода ctO_2c в крови у недоношенных детей ($p_{1-k, 2-k} \leq 0,01$).

Нами предпринята попытка прогнозирования возможного формирования отставания в физическом развитии по параметру длины тела у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, по достижении ими постконцептуального возраста 38–40 нед. В ходе исследования оценивалась информативность анамнестических, клинических

данных, результатов лабораторных исследований. Всего проанализировано 80 признаков, наиболее информативными оказались следующие:

- наличие/отсутствие у матери декомпенсированной формы хронической фетоплацентарной недостаточности во время настоящей беременности;
- наличие/отсутствие у матери нарушения маточно-плацентарного кровообращения III степени во время настоящей беременности;
- наличие/отсутствие у матери патологии со стороны эндокринной системы;
- уровень лактата в крови у недоношенного ребенка в возрасте 1 мес жизни (ммоль/л);
- уровень p_{50} – напряжения кислорода при 50% насыщении в крови (мм рт.ст.) у глубоконедоношенного ребенка в возрасте 1 мес жизни.

В ходе дискриминантного анализа был вычислен прогностический индекс D по формуле:

$$D = 0,14 \cdot K_1 + 1,24 \cdot K_2 + 2,08 \cdot K_3 + 1,29 \cdot K_4 - 0,35 \cdot K_5 + 4,02,$$

где K_1 – наличие у матери хронической фетоплацентарной недостаточности декомпенсированной формы во время настоящей беременности; если есть, то $K_1=1$, если нет, то $K_1=0$;

K_2 – наличие у матери нарушения маточно-плацентарного кровообращения III степени во время настоящей беременности; если есть, то $K_2=1$, если нет, то $K_2=0$;

K_3 – наличие у матери патологии со стороны эндокринной системы; если есть, то $K_3=1$, если нет, то $K_3=0$;

K_4 – уровень лактата (моль/л) в крови ребенка в возрасте 1 мес жизни;

K_5 – уровень p_{50} – напряжение кислорода при 50% насыщении – в крови (мм рт.ст.) у глубоконедоношенного ребенка в возрасте 1 мес жизни;

const – 4,02.

Таблица 4. Характеристика газового состава крови у наблюдавшихся детей в возрасте 1 мес ($M \pm m$)

Показатель	1-я подгруппа (n=32)	2-я подгруппа (n=52)	Контрольная группа (n=20)	Уровень значимости (p)
pH	7,34±0,01	7,35±0,01	7,41±0,01	$p_{1-2}=0,127$; $p^{1-k, 2-k}=0,000$
$p\text{CO}_2$, мм рт.ст.	49,33±1,16	45,73±1,35	38,46±1,79	$p_{1-2}=0,031$; $p_{1-k, 2-k}=0,005$
$p\text{O}_2$, мм рт.ст.	50,71±1,84	51,08±1,15	50,52±2,83	$p_{1-2}=0,430$
ctHb, г/л	152,93±6,18	159,59±4,88	210,40 ±24,28	$p_{1-2}=0,199$; $p_{1-k, 2-k}=0,001$
FHbF, %	83,54±2,78	86,50±1,39	76,00±3,49	$p_{1-k}=0,039$; $p_{2-k}=0,000$
cLac	1,70±0,12	2,07±0,12	1,90±0,30	$p_{1-2}=0,017$
SO_2 , %	89,59±0,76	91,36±0,60	90,02±1,19	$p_{1-2}=0,034$
ct O_2c , м л/дл	18,64±1,05	20,14±0,75	25,90±2,80	$p_{1-k, 2-k}=0,000$
cHCO ₃ (P)c	25,89±0,51	24,61±0,46	23,82±0,89	$p_{1-2}=0,036$; $p_{1-k}=0,002$
Hctc, %	46,86±1,86	48,48±1,50	64,18±7,33	$p_{1-k, 2-k}=0,000$
Fshunt(T)c, %	11,04±1,38	7,35±0,71	9,04±1,15	$p_{1-2}=0,008$; $p_{2-k}=0,064$
P_{50} (T)c, мм рт.ст.	21,35±0,40	20,01±0,39	21,40±0,57	$p_{1-2}=0,013$; $p_{2-k}=0,006$
RI(T)c	77,20±8,60	81,68±3,85	84,50±15,50	
$p_{(\text{A-a})\text{O}_2}$, мм рт.ст.	121,91±24,31	84,50±17,26	50,18±4,25	$p_{1-k}=0,035$

Значение $D > 0$ позволяет прогнозировать у данного ребенка дефицит линейного роста (длины тела) в постконцептуальном возрасте 38–40 нед, значение же $D \leq 0$ позволяет судить об отсутствии формирования дефицита линейного роста (длины тела) у ребенка к данному сроку.

Чувствительность способа прогноза составляет 80,77%; специфичность — 83,33%; эффективность прогнозирования — 81,8%.

Для иллюстрации работы представленного правила прогноза приводим клинические примеры.

Пример 1. Новорожденный Д. от седьмой беременности, третьих оперативных преждевременных родов в сроке гестации 27–28 нед в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. В анамнезе у матери два медицинских аборта, два самопроизвольных выкидыша, одни преждевременные роды (мертворождение). Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания в I триместре, истмико-цервикальной недостаточностью на фоне цитомегаловирусной, токсоплазменной инфекции, антифосфолипидного синдрома. Хронической фетоплацентарной недостаточности, нарушения маточно-плацентарного кровообращения, патологии со стороны эндокринной системы у матери выявлено не было.

Масса новорожденного 1190 г, длина тела 40 см, окружность головы 25 см, окружность груди 23 см, оценка по шкале Апгар 2/5 баллов. Выхаживался в условиях отделения ранней реабилитации до 63 сут жизни с диагнозом: церебральная ишемия III степени с формированием перивентрикулярного глиоза. Внутривентрикулярное кровоизлияние III степени. Внутриматочная инфекция: пневмония, менингит. Бронхолегочная дисплазия. Анемия недоношенных тяжелой степени. Недоношенность III степени.

Уровень лактата в крови у ребенка в возрасте 1 месяца жизни составил 2,3 ммоль/л. Уровень p_{50} в аналогичном возрасте 24,36 мм рт.ст.

$$D = 0,14 \cdot 0 + 1,24 \cdot 0 + 2,08 \cdot 0 + 1,29 \cdot 2,3 - 0,35 \cdot 24,36 + 4,02 = -1,53; \text{ т.е. } D < 0.$$

Заключение: в данном случае предполагается отсутствие дефицита длины тела (линейного роста) у мальчика в постконцептуальном возрасте 38–40 нед.

Объективно: в постконцептуальном возрасте 38–40 нед (фактический возраст 3 мес) у ребенка зарегистрирована длина тела 50 см, что соответствует 3-му центильному коридору, т.е. средним показателям, дефицита длины тела нет. Прогноз оправдался.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Волгина С.Я. Недоношенные дети в детстве и отрочестве (медико-психосоциальное исследование). М 2001; 188. (Baranov A.A., Al'bickij V.Ju., Volgina S.Ja. Premature babies in childhood and adolescence (medical and psychosocial research). Moscow 2001; 188.)

Пример 2. Девочка К. от третьей беременности вторых оперативных преждевременных родов в сроке 28 нед. В анамнезе у матери один медицинский аборт, одни роды в срок. Настоящая беременность протекала с гестозом средней степени тяжести, хронической фетоплацентарной недостаточностью декомпенсированной формы, нарушением маточно-плацентарного кровообращения III степени на фоне цитомегаловирусной, герпетической инфекций, антифосфолипидного синдрома, гипертонической болезни. Патологии со стороны эндокринной системы у матери выявлено не было.

Масса новорожденной 860 г, длина тела 34 см, окружность головы 25 см, окружность груди 23 см, оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. Выхаживалась в условиях отделения ранней реабилитации до 78 сут жизни с диагнозом: церебральная ишемия III степени. Внутривентрикулярное кровоизлияние I степени. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Пневмония. Анемия недоношенных средней степени тяжести. Ретинопатия недоношенных II степени. Синдром задержки развития плода гипопластический вариант. Недоношенность III степени.

Уровень лактата в крови в возрасте 1 мес составил 2,3 ммоль/л. Уровень p_{50} в возрасте 1 мес — 17,14 мм рт.ст.

$$D = 0,14 \cdot 1 + 1,24 \cdot 1 + 2,08 \cdot 0 + 1,29 \cdot 2,3 - 0,35 \cdot 17,14 + 4,02 = 2,368; \text{ т.е. } D > 0.$$

Заключение: в данном случае предполагается формирование дефицита длины тела у девочки в постконцептуальном возрасте 38–40 нед.

Объективно: в постконцептуальном возрасте 38–40 нед (фактический возраст 3 мес) у ребенка зарегистрирована длина тела 44 см, что соответствует 1-му центильному коридору, т.е. очень низким показателям; дефицит длины тела (линейного роста) есть. Прогноз оправдался.

Заключение

Таким образом, предлагаемый способ позволяет в возрасте 1 мес жизни прогнозировать возможное отставание физического развития у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении по достижении ими постконцептуального возраста 38–40 нед (фактический возраст детей 2,5–3 мес). При неблагоприятном прогнозе следует выделять их в отдельную группу риска по формированию нарушений физического развития. Необходимо дальнейшее наблюдению в амбулаторно-поликлинических условиях.

2. Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы. Педиатрия 2004; 3: 60–66. (Dement'eva G.M., Rjulina I.I., Frolova M.I. Nursing extremely premature infants: state of the problem. Pediatrija 2004; 3: 60–66.)

3. Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. Рос вестн перинатол и педиатр 2006; 4: 8–11. (Kulakov V.I., Antonov A.G., Bajbarina E.N. Problems and perspectives of nursing of children with extremely low body weight at the present stage. Ros vestn perinatol i pediatr 2006; 4: 8–11.)
4. Антонов А.Г., Ленюшкина А.А. Оптимизация выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Материалы I Всероссийского конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». М 2008; 35. (Antonov A.G., Lenjushkina A.A. Optimizing the care of newborns with very low and extremely low birth weight. Proceedings of the I All-Russian Congress "Anesthesia and resuscitation in obstetrics and neonatology." Moscow 2008; 35.)
5. Алямовская Г.А., Кешишян Е.С. Особенности физического развития на первом году жизни детей с массой при рождении менее 1500 г. Рос вестн перинатол и педиатр 2009; 3: 20–28. (Aljamovskaja G.A., Keshishjan E.S. Features of physical development in the first year of life of children with birth weight less than 1500. Ros vestn perinatol i pediatr 2009; 3: 20–28.)
6. Сорокина З.Х. Выживаемость, состояние здоровья и особенности развития детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Рос педиат журн 2009; 5: 12–16. (Sorokina Z.H. The survival, health and development characteristics of children with extremely low birth weight. Ros pediat zhurn 2009; 5: 12–16.)
7. Софронова Л.Н. Остеопения недоношенных. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 5: 21–26. (Sofronova L.N. Osteopenia of prematurity. Ros vestn perinatol i pediatr 2010; 5: 21–26.)
8. Беляева И.А., Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Тарзан Э.О. Современные проблемы выхаживания недоношенных детей: вопросы питания. Вopr соврем педиатр 2011; 10: 1: 134–139. (Beljaeva I.A., Jacyk G.V., Odinaeva N.D., Tarzjan Je.O. Modern problems of nursing of premature babies: nutrition. Vopr sovrem pediatr 2011; 10: 1: 134–139.)
9. Качан Г.Л., Качан С.Э., Шишко Г.А., Артюшевская М.В. Глубоконедоношенные дети (определения, проблемы, принципы реабилитации). Учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО 2006; 26. (Kachan G.L., Kachan S. Je., Shishko G.A., Artjushevskaja M.V. Glubokonedonoshennyh children (definitions, problems, principles of rehabilitation). Training handbook. Minsk: BelMAPO, 2006; 26.)
10. Щеплягина Л.А. Актуальные проблемы роста в детском возрасте. Педиатрия (приложение Consilium medicum) 2009; 1: 89–92. (Wepljagina L.A. Actual growth problems in children. Pediatrija (Annex Consilium medicum) 2009; 1: 89–92.)
11. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., Блинов С.А. Диагностическая роль показателей кислородного статуса артериальной крови у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в критическом состоянии. Вестн интенс тер 2009; 4: 63–71. (Parshin E.V., Aleksandrovich Ju.S., Kushnerik L.A., Blinov S.A. The diagnostic role of indicators of arterial blood oxygen status in newborns with very low and extremely low birth weight infants in critical condition Vestn intens ter 2009; 4: 63–71.)

Поступила 21.05.15

Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации

Г.В. Якорнова, И.И. Ремизова, Г.Н. Чистякова, Л.С. Устьянцева

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», Екатеринбург

Time course of changes in proinflammatory cytokines in infants born to women with complicated pregnancy in relation to the course of an early adaptation period

G.V. Yakornova, I.I. Remizova, G.N. Chistyakova, L.S. Ustyantseva

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

Цель: оценить динамику провоспалительных цитокинов в периоде ранней неонатальной адаптации у новорожденных детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью. Обследованы 57 доношенных новорожденных от женщин с осложненной беременностью, в том числе 12 детей с неосложненным течением раннего неонатального периода; 24 новорожденных с начальными проявлениями дезадаптации и 21 ребенок с осложненным течением раннего периода адаптации, завершившимся развитием перинатальной патологии. Группу сравнения составили 42 ребенка с физиологическим течением раннего периода адаптации. Определение уровня интерлейкинов (IL)-1 β , -6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в пуповинной и периферической крови проводили в 1–3-и и 5–7-е сутки жизни методом иммуноферментного анализа. Наиболее высокая концентрация IL-6 и TNF- α в пуповинной крови отмечена при неосложненном течении раннего неонатального периода. При этом содержание IL-6 снижается на протяжении первой недели жизни, а уровень TNF- α не изменяется. Концентрация IL-1 β не отличается от значений у здоровых детей. При начальных проявлениях дезадаптации содержание IL-1 β в пуповинной крови сопоставимо с показателями здоровых детей, повышение концентрации IL-6 и TNF- α менее выражено, чем у новорожденных с неосложненным периодом адаптации. В динамике раннего неонатального периода уровень IL-1 β , IL-6 и TNF- α статистически значимо возрастает. Выраженные нарушения периода ранней адаптации, завершившиеся развитием заболевания, сопровождаются повышением в пуповинной крови содержания IL-1 β и IL-6 при отсутствии изменений со стороны TNF- α . Повышенная продукция IL-6 сохраняется до 5–7-х суток жизни, уровень TNF- α в динамике раннего неонатального периода достоверно повышается, а содержание IL-1 β к 5–7-м суткам жизни снижается.

Ключевые слова: дети, осложнения беременности, преэклампсия, нарушение ранней неонатальной адаптации, цитокины.

Objective: to estimate the time course of changes in proinflammatory cytokines during early neonatal adaptation in infants born to women with complicated pregnancy. The authors examined 57 full-term infants born to women with complicated pregnancy, including 12 babies with the uncomplicated course of an early neonatal period, 24 neonates with the initial manifestations of maladjustment, and 21 infants with the complicated course of an early adaptation period that culminated in perinatal abnormality. A comparison group included 42 babies with the physiological course of an early adaptation period. The umbilical cord and peripheral blood levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α were determined by an enzyme immunoassay on 1–3 and 5–7 days of life. The highest umbilical cord blood concentrations of IL-6 and TNF- α were noted in the uncomplicated course of an early neonatal period. At the same time, the level of IL-6 decreased within the first week of life and that of TNF- α was unchanged. The concentration of IL-1 β did not differ from that in the healthy babies. With the initial manifestations of maladjustment, the umbilical cord blood content of IL-1 β was comparable with that in the healthy infants, the elevation in the concentrations of IL-6 and TNF- α was less pronounced than that in the neonates with an uncomplicated adaptation period. There was a statistically significantly increase in IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels in the dynamics of an early neonatal period. Obvious early maladjustment culminating in a disease was accompanied by elevated umbilical cord blood IL-1 β and IL-6 levels with no changes in TNF- α . IL-6 hyperproduction persisted as long as 5–7 days of life; the level of TNF- α significantly increased in the dynamics of an early neonatal period and that of IL-1 β decreased at 5–7 days of life.

Key words: infants, pregnancy complications, preeclampsia, early neonatal maladjustment cytokines.

Определение диагностических критериев нарушения адаптации детей к новым условиям существования в раннем неонатальном периоде имеет важное значение для формирования качества здо-

ровья ребенка, становления его иммунной системы, адекватного «иммунного старта» на этапе постнатального онтогенеза [1–6]. Учитывая, что именно качество здоровья матери является определяющим фактором при вынашивании и рождении здорового потомства, в особом внимании в раннем неонатальном периоде нуждаются дети, родившиеся у женщин с различными видами патологии беременности [7–12]. Процесс перехода новорожденных к внеутробному существованию может значительно варьировать в зависимости от темпа развития нейроэндокринного и иммунного адаптационного регуляторного комплекса индивидуума. На уровне организма именно цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими си-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:50–56

Адрес для корреспонденции: Якорнова Галина Валерьевна — к.м.н., в.н.с. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Устьянцева Людмила Станиславовна — мл.н.с. того же отделения

Ремизова Ирина Ивановна — к.б.н., ст.н.с. отделения биохимических методов исследования того же учреждения

Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., проф., рук. отделения иммунологии и микробиологии того же учреждения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

стемами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что ключевую роль во взаимосвязи между иммунной системой и центральным звеном стресс-системы играют такие цитокины, как интерлейкины (IL)-1 β , -6 и фактор некроза опухоли (TNF- α).

Цель исследования: оценить динамику провоспалительных цитокинов в периоде ранней неонатальной адаптации у новорожденных детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью.

Характеристика детей и методы исследования

Изучены результаты клинического и лабораторного обследования 70 доношенных новорожденных детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью. В зависимости от течения раннего неонатального периода новорожденные были разделены на три группы. При формировании групп учитывали клиническое течение ранней неонатальной адаптации — наличие симптомов пограничных и патологических состояний. Оценка характера течения адаптации новорожденных в раннем неонатальном периоде (физиологическая адаптация, пограничные состояния и развитие патологических симптомокомплексов) проводилась в соответствии с рекомендациями, предложенными И.С. Цыбульской (1986) и Н.П. Шабаловым (1997).

В 1-ю группу вошли 12 новорожденных с неосложненным течением раннего неонатального периода, во 2-ю группу — 24 ребенка с начальными проявлениями дезадаптации, характеризующимися длительными сроками и выраженностью проявлений пограничных с нормой состояний; в 3-ю группу — 26 детей с осложненным течением раннего периода адаптации, завершившимся развитием перинатальной патологии, что потребовало дальнейшего обследования и перевода на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных.

Группу сравнения составили 42 ребенка с неосложненным течением раннего периода адаптации, родившиеся от условно здоровых женщин. Формирование групп основывалось на принципе случайной выборки. Учитывались критерии включения и исключения.

Критерии включения: доношенные новорожденные от женщин с гестационной гипертензией, преэклампсией. Критерии исключения: недоношенные дети; дети от матерей с другой тяжелой экстрагенитальной патологией, влияющей на функции плаценты; новорожденные с врожденными пороками развития и хромосомными заболеваниями; дети от многоплодной беременности.

Определялись биохимические показатели (уровень глюкозы, билирубина) на анализаторах Sapphire 40 (Япония), SpotChem EZ (Япония), забор венозной (пуповинной) крови осуществлялся в 1-е сутки жизни. Содержание IL-1 β , TNF- α оценивали с помощью коммерческих тест-систем ProCon («Протеиновый контур»,

Санкт-Петербург), концентрацию IL-6 — с помощью набора реагентов фирмы «Eurogenetics» (Бельгия). Исследования проводились трехкратно: в первые минуты жизни (пуповинная кровь), в 1–3-и и на 5–7-е сутки жизни. Учет результатов осуществляли при помощи восьмиканального плащечного фотометра «Мультискан — MCC/340» Labsystems (Финляндия).

Нейросонографические исследования выполняли на аппарате «Panther» B&K Medical (Дания) на 3-и сутки жизни новорожденных.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, от всех женщин получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и использование биологических материалов (своего и ребенка) в научных целях.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием программы Statistica 6.0. Результаты исследования выражали в виде средней величины (M), ошибки средней (m) и стандартного отклонения (δ). При нормальном распределении признаков сравнение средних значений показателей в группах проводилось по критерию Стьюдента для независимых выборок с поправкой на различие дисперсий. При множественном сравнении (трех и более групп) использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке уровня значимости (p). С учетом поправки Бонферрони между тремя группами статистически значимые различия принимали $< 0,017$, при попарном сравнении трех групп — $< 0,025$ и четырех групп — $< 0,017$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что акушерский анамнез женщин, родивших детей с неосложненным течением раннего периода адаптации ($n=12$), в большинстве случаев — в 83,33%¹ — был отягощен гестационной гипертензией. У 2 женщин этой группы диагностирована преэклампсия умеренной (8,33%), а также тяжелой (8,33%) степени.

У матерей, дети которых имели начальные проявления дезадаптации и осложненное течение раннего неонатального периода, преобладала преэклампсия умеренной степени тяжести (41,67 и 52,38% во 2-й и 3-й группах соответственно, различие с 1-й группой $p<0,017$), тяжелая преэклампсия отмечалась у 3 (12,5%) женщин 2-й группы и у 2 (9,52%) матерей 3-й группы. Гестационная гипертензия выявлялась в 45,83 и 38,1% случаев соответственно. Необходимо отметить, что раннее развитие преэклампсии в 3,4 и 2,3 раза чаще отмечалось у женщин 3-й группы (28,57% против 8,33 и 12,5% в 1-й и 2-й группах; $p>0,05$ в обоих случаях).

¹ Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей менее 100.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных детей ($M \pm m$)

Показатель	Группа детей ($n=57$)		
	1-я ($n=12$)	2-я ($n=24$)	3-я ($n=21$)
Пол м/ж, абс.	5/7	11/13	12/9
Гестационный возраст, нед	39,1 $\pm$ 0,51	38,87 $\pm$ 0,87	38,33 $\pm$ 0,85
Масса тела, г	3415,25 $\pm$ 231,75	3118,52 $\pm$ 359,23	3286,75 $\pm$ 479,23
Длина тела, см	51,54 $\pm$ 1,41	50,88 $\pm$ 1,38	50,62 $\pm$ 1,81
Оценка по шкале Апгар, баллы:			
на 1-й минуте жизни	7,15 $\pm$ 0,38	6,87 $\pm$ 0,48	6,62 $\pm$ 0,77
на 5-й минуте жизни	7,88 $\pm$ 0,11	7,84 $\pm$ 0,40	7,57 $\pm$ 0,51

Таблица 2. Основные клинические симптомы повреждения нервной системы

Патологический симптом	Группа детей ($n=57$)					
	1-я ($n=12$)		2-я ($n=24$)		3-я ($n=21$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повышенная реакция на осмотр	8	66,67	9	37,5	5	23,81
Тремор конечностей	7	58,33	6	25,0	3	14,29*
Гиперестезии	0	0	2	8,33	5	23,81
Спонтанный рефлекс Моро	0	0	4	16,67	5	23,81
Вялая реакция на осмотр	0	0	9	37,5*	13	61,90*
Снижение физиологических рефлексов	5	41,67	14	58,33	13	61,90
Мышечная дистония	5	41,67	13	54,17	3	14,29
Гипотония	3	25,0	7	29,17	10	47,62
Снижение двигательной активности	0	0	5	20,83	11	52,38*
Эквиваленты судорожной готовности	0	0	0	0	2	9,52

Примечание. * — статистически значимые различия с 1-й группой ($p < 0,025$).

Течение беременности у половины женщин сравниваемых групп осложнялось угрозой прерывания (41,67, 62,5 и 52,38% соответственно по группам), острыми респираторными заболеваниями в различные сроки гестации (58,33, 45,83 и 52,38% соответственно), плацентарной недостаточностью (41,67, 66,67 и 57,14% соответственно) в основном компенсированной формы. Субкомпенсированная форма у матерей 2-й и 3-й групп отмечалась в 8,33 и 19,05% случаев. Статистически значимых различий между группами женщин не выявлено.

Группы детей, включенных в исследование, были сопоставимы по сроку гестации, полу, возрасту, массе и длине тела, оценке по шкале Апгар (табл. 1; $p > 0,05$). При оценке клинического состояния диагноз асфиксии умеренной степени тяжести ставился большинству обследованных новорожденных 1–3-й группы (в 58,33, 66,67 и 61,9% случаев соответственно). Асфиксия тяжелой степени отмечалась у детей 2-й и 3-й групп в 12,5 и 23,81% наблюдений.

В результате перенесенной асфиксии у наблюдавшихся новорожденных определялись следующие клинические симптомы поражения ЦНС. В клинической

картине раннего неонатального периода у детей 1-й группы в 1,8 и 2,8 раза чаще в сравнении с новорожденными 2-й и 3-й групп наблюдалась повышенная реакция на осмотр ($p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$), тремор конечностей ($p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,025$). Гиперестезий, эквивалентов судорожной готовности в этой группе не отмечалось (табл. 2).

В клинической картине у детей 2-й и 3-й групп статистически значимо чаще, чем в 1-й группе, регистрировалась вялая реакция на осмотр ($p_{1-2} < 0,025$). Частота снижения физиологических рефлексов у всех обследованных новорожденных была сопоставима ($p_{1-2, 1-3} > 0,05$). Гиперестезии кожных покровов и спонтанный рефлекс Моро отмечались только у детей 2-й и 3-й групп. Эквиваленты судорожной готовности зафиксированы у 2 детей 3-й группы ($p_{1-2, 1-3} > 0,05$). Снижение двигательной активности достоверно чаще наблюдалось у новорожденных 3-й группы ($p_{1-3} < 0,025$).

По данным нейросонографического исследования легкая перивентрикулярная ишемия и морфофункциональная незрелость выявлены у 2 (16,67%) детей 1-й группы. Перивентрикулярное кровоизлияние

ние в стадии рассасывания отмечено только у одного (8,33%) ребенка, и еще у одного — врожденная асимметричная дилатация бокового желудочка.

У детей с начальными проявлениями дезадаптации и осложненным течением раннего неонатального периода отмечалась перивентрикулярная ишемия II степени и признаки морфофункциональной незрелости: во 2-й группе у 29,17% (в обоих случаях различия с 1-й группой $p>0,05$) и в 3-й группе у 57,14% (в обоих случаях различия с 1-й группой $p<0,025$). Перивентрикулярные кровоизлияния с формированием псевдокист и асимметричная вентрикулодилатация желудочковой системы выявлены у 8,33 и 4,17% детей 2-й группы, а также у 9,52 и 4,76% новорожденных 3-й группы соответственно.

У 14,29% детей 3-й группы был выявлен диффузный отек мозга; у 9,52% — дислокация спинного мозга в канале. Подчеркнутость сосудов подкорковых ганглиев и «эхопозитивные» включения обнаружены у 5 (23,81%) детей.

Физиологическая желтуха диагностирована у 5 (41,67%) новорожденных 1-й группы, у 12 (1/2) детей 2-й группы и 12 (57,14%) новорожденных 3-й группы. Раннее начало желтухи (первые 24 ч жизни) достоверно чаще отмечено у новорожденных 2-й и 3-й групп в сравнении с 1-й группой (37,5 и 38,09%; против 0%; $p<0,025$ в обоих случаях). Гипербилирубинемия смешанной этиологии (уровень непрямого билирубина в сыворотке крови $>250,0$ мкмоль/л) отмечалась толь-

ко у новорожденных 3-й группы (у 19,05%; $p>0,05$). Токсическая эритема отмечена у 8,33 и 14,29% новорожденных 2-й и 3-й групп. Гипогликемия (уровень в крови менее 2,2 ммоль/л) при рождении диагностирована у 3 детей 2-й и 3-й группы — 12,5 и 14,29% случаев соответственно.

Несмотря на то что все дети были доношенными и имели нормативные массоростовые показатели, у части из них диагностированы расстройства терморегуляции, что потребовало выхаживания в течение 2–3 сут в условиях клинического инкубатора или термодуваток. Достоверно чаще нарушения терморегуляции отмечены у новорожденных 2-й и 3-й групп — у 41,67 и 76,19% соответственно, против 0% — в 1-й группе ($p<0,025$).

В раннем неонатальном периоде на фоне гипоксического повреждения ЦНС у 52,38% новорожденных 3-й группы выявлялся синдром нарушения перфузии тканей — выраженная бледность кожных покровов, серый колорит кожи, термолабильность, вялость. У детей 1-й и 2-й групп данного синдрома не выявлено ($p<0,01$).

Инфекционно-воспалительные заболевания в раннем неонатальном периоде у новорожденных 3-й группы были представлены: гнойным конъюнктивитом — у 6 (28,57%) детей, ринитом — у 11 (52,38%), внутриутробной пневмонией — у 2 (9,52%), нейроинфекцией неуточненной этиологии — у 1 (4,76%), омфалитом — у 6 (28,57%), энтероколитом — у 5 (23,81%). Инфекция

Таблица 3. Содержание цитокинов в сыворотке крови (в пг/мл) у новорожденных, родившихся у женщин с осложненным течением беременности, в динамике раннего периода адаптации ($M\pm\sigma$)

Показатель	Период	Группа детей				
		1-я (n=12)	2-я (n=24)	3-я (n=21)	сравнения (n=42)	p между группами
IL-1 β	Пуповинная кровь	8,6 $\pm$ 1,2	7,0 $\pm$ 0,6	12,7 $\pm$ 2,8*	8,6 $\pm$ 3,2	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
	1–3-и сутки жизни	7,9 $\pm$ 1,7	18,5 $\pm$ 8,3**†	10,9 $\pm$ 1,7*	8,4 $\pm$ 1,5	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
	5–7-е сутки жизни	8,1 $\pm$ 0,9	24,8 $\pm$ 8,5**†	8,0 $\pm$ 2,2**†	8,5 $\pm$ 1,1	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,01$
IL-6	Пуповинная кровь	198,2 $\pm$ 77,1*	103,4 $\pm$ 69,2**†	21,2 $\pm$ 6,4*	14,3 $\pm$ 8,2	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
	1–3-и сутки жизни	40,6 $\pm$ 10,8*↓	289,0 $\pm$ 78,5*†	129,4 $\pm$ 85,7*†	9,0 $\pm$ 4,7↓	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
	5–7-е сутки жизни	28,3 $\pm$ 10,9*↓	307,0 $\pm$ 98,7*†	49,5 $\pm$ 13,1*†	10,3 $\pm$ 4,9↓	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
TNF- α	Пуповинная кровь	54,8 $\pm$ 25,6*	21,1 $\pm$ 8,7*	18,7 $\pm$ 6,3	16,2 $\pm$ 6,0	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
	1–3-и сутки жизни	60,6 $\pm$ 22,8*	148,0 $\pm$ 51,6*†	40,3 $\pm$ 15,7*†	14,9 $\pm$ 7,1	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
	5–7-е сутки жизни	50,4 $\pm$ 28,3*	208,2 $\pm$ 78,5*†	158,0 $\pm$ 6,8*†	11,6 $\pm$ 6,3↓	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$

Примечание.* ($p<0,01$) статистически значимые различия с группой сравнения; †↓ статистически значимые различия в содержании цитокинов относительно показателей пуповинной крови ($p<0,01$).

мочевыделительной системы наблюдалась у 2 (9,52%) детей. Сочетание вышеуказанной инфекционной патологии отмечено у 15 (71,43%) новорожденных 3-й группы, тогда как у детей 1-й и 2-й групп инфекционные заболевания не были выявлены.

После консультации генетика у 2 (9,52%) детей 3-й группы диагностированы синдромы Гольденхара и Клиппеля—Паркса—Вебера.

Таким образом, доношенные новорожденные, родившиеся у женщин с осложненной беременностью, нуждаются в особо пристальном внимании в периоде ранней неонатальной адаптации, так как для них характерна высокая частота синдрома дезадаптации и реализации инфекционного процесса.

Развитие клинических проявлений гестационной гипертензии и преэклампсии сопряжено по времени с возникновением системной воспалительной реакции, которая сопровождается усилением синтеза провоспалительных цитокинов в организме матери, что имеет место, хотя и в меньшей степени, при нормальном течении беременности [13, 14]. Для оценки характера адаптационных процессов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, проведено исследование уровня цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α в динамике раннего неонатального периода (табл. 3).

Проведенные исследования показали, что у детей, родившихся у женщин с патологически протекавшей беременностью и неосложненным течением раннего неонатального периода (1-я группа), уровень IL-1 β в пуповинной крови не отличался от показателей группы сравнения, а содержание IL-6 и TNF- α статистически значимо превышало параметры у здоровых детей. Аналогичные изменения в содержании провоспалительных цитокинов выявлены у новорожденных с начальными признаками дезадаптации (2-я группа). У детей с осложненным течением раннего периода адаптации, завершившейся развитием перинатальной патологии (3-я группа), отмечалось достоверное повышение уровня IL-1 β и IL-6, при этом содержание TNF- α было сопоставимо с параметрами у здоровых детей. Необходимо отметить, что максимальные значения концентрации IL-6 и TNF- α в пуповинной крови были выявлены у детей 1-й группы.

В 1–3-и сутки жизни у детей 1-й группы концентрация IL-1 β не изменялась, содержание TNF- α оставалось стабильно высоким, а уровень IL-6 статистически значимо снижался относительно показателей пуповинной крови, хотя и превышал показатели у новорожденных группы сравнения. У детей 2-й группы в данный период обнаружено усиление продукции всех изучаемых цитокинов по сравнению с показателями пуповинной крови, а у новорожденных 3-й группы, зарегистрирована достоверная тенденция к повышению концентрации IL-6 и TNF- α при неизменно высоком уровне IL-1 β . Обращает на себя внимание факт выявления наиболее высо-

ких показателей концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α у детей с начальными проявлениями дезадаптации в 1–3-и сутки жизни.

К завершению раннего неонатального периода у детей 1-й группы содержание IL-6 превышало параметры группы сравнения, хотя и отмечалась достоверная тенденция к его снижению. Уровень TNF- α оставался высоким, концентрация IL-1 β – низкой. У новорожденных 2-й группы содержание IL-1 β и IL-6 сохранялось на высоком уровне, а концентрация TNF- α продолжала повышаться. У детей 3-й группы содержание IL-1 β снижалось до уровня у здоровых новорожденных, концентрация IL-6 и TNF- α статистически значимо превышала показатели группы сравнения, при этом уровень IL-6 значимо снижался относительно первоначального уровня, а уровень TNF- α – повышался.

Заключение

Иммунологические показатели пуповинной крови характеризуют состояние иммунной системы при рождении, что может предопределять в дальнейшем характер иммунных реакций в условиях внеутробного существования.

Максимальное повышение уровня IL-6 и TNF- α в пуповинной крови у новорожденных с неосложненным течением раннего периода адаптации может быть обусловлено их высокой концентрацией в периферической крови и плацентарной ткани беременных женщин [15, 16], у которых формирование патологического процесса происходило в III триместре гестации. Отсутствие достоверных различий в концентрации IL-1 β в этой группе новорожденных свидетельствует о включении компенсаторных механизмов, направленных на ограничение развития воспалительных реакций, что подтверждается высоким сывороточным содержанием IL-6, дающего супрессивный эффект по отношению к IL-1 β . Сохранение повышенного уровня TNF- α у детей 1-й группы также может давать защитный эффект, опосредованный вирусиндуцированной модуляцией программы апоптотической гибели клеток. В таких случаях под влиянием TNF- α стимулируется образование оксида азота (NO), который активно соединяется с железосодержащими ферментами бактерий, чем иммобилизует или убивает их [17, 18].

Наиболее высокие показатели концентрации изучаемых провоспалительных цитокинов, выявленные у новорожденных с начальными проявлениями дезадаптации в 1–3-и сутки жизни и сохраняющиеся на повышенном уровне до 5–7-х суток жизни, свидетельствуют об активации функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального звена. Это, вероятно, обусловлено более выраженными нарушениями со стороны ЦНС (перивентрикулярная ишемия II степени, перивентрикулярные кровоизлияния), чем у детей 1-й группы. Полученные нами

результаты согласуются с данными других исследований, указывающих на роль провоспалительных цитокинов в формировании неврологической патологии [19, 20].

Отсутствие значимых изменений со стороны продукции TNF- α в пуповинной крови новорожденных с осложненным течением раннего периода адаптации, а также более низкий уровень IL-6 при повышенном содержании IL-1 β относительно аналогичных показателей у детей 1-й и 2-й групп свидетельствуют об истощении иммунных механизмов адаптации уже к моменту рождения, что может быть связано с ранним началом развития патологического процесса у матери. Следствием этого является высокий процент инфекционно-воспалительных заболеваний, регистрируемых у детей 3-й группы в раннем неонатальном периоде.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования можно заключить, что течение раннего периода адаптации у детей, родившихся у женщин с осложненным течением беременности, сопровождается определенными типами иммунного реагирования. При неосложненном течении раннего

неонатального периода у детей, рожденных женщинами с патологически протекающей беременностью, отмечаются наиболее высокие концентрации IL-6 и TNF- α в пуповинной крови при отсутствии статистически значимых различий в содержании IL-1 β . При этом уровень IL-6 снижается на протяжении первой недели жизни, а концентрация TNF- α не изменяется.

При начальных проявлениях дезадаптации содержание IL-1 β в пуповинной крови сопоставимо с показателями у здоровых детей, концентрация IL-6 и TNF- α повышена. В динамике раннего неонатального периода уровень IL-1 β , IL-6 и TNF- α статистически значимо возрастает.

Выраженные нарушения периода ранней адаптации, завершившиеся развитием перинатальной патологии, сопровождаются повышением в пуповинной крови содержания IL-1 β и IL-6 при отсутствии изменений со стороны TNF- α . Концентрация TNF- α в динамике раннего неонатального периода достоверно увеличивается, повышенная продукция IL-6 сохраняется до 5–7-х суток жизни, а содержание IL-1 β к 5–7-м суткам жизни снижается до уровня у здоровых детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов А.А. Варианты адаптационных реакций новорожденных в зависимости от выраженности компенсаторно-приспособительных реакций плаценты при гестозе. Успехи современного естествознания 2009; 2: 37–38. (Danilov A.A. Variants of adaptive responses of newborns, depending on the severity of compensatory-adaptive reactions of the placenta in gestosis. Uspеhi sovremennogo estestvoznaniya 2009; 2: 37–38.)
2. Гриценко В.А., Вялова А.А., Азарова Е.В., Гриценко Я.В. Клинико-анамнестическая и микробиологическая характеристика с разным характером ранней неонатальной адаптации. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2009; 3: 38–46. (Gricenko V.A., Vjalkova A.A., Azarova E.V., Gricenko Ja.V. Clinical-anamnestic and microbiological characteristics with different types of neonatal adaptation. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" 2009; 3: 38–46.)
3. Яхамова Н.Н., Чеснокова Н.П. Состояние иммунного статуса новорожденного при осложненном гестозом течении беременности у матери. Вестн новых мед технол 2009; 16: 1: 99–100. (Jahamova N.N., Chesnokova N.P. State of the immune status of the newborn in preeclampsia complicated pregnancy in mothers. Vestn novyh med tehnol 2009; 16: 1: 99–100.)
4. Федерякина О.Б., Виноградов А.Ф., Горшкова М.А., Шелгунова И.В. Оценка уровня сывороточного неоптерина у детей при рождении и в период адаптации к внеутробной жизни. Вестн новых мед технол 2012; 19:1: 54–57. (Federjakina O.B., Vinogradov A.F., Gorshkova M.A., Shelgunova I.V. Evaluation of serum neopterin in children at birth and during the period of adaptation to extrauterine life. Vestn novyh med tehnol 2012; 19:1: 54–57.)
5. Фазлеева Л.К. Состояние гомеостаза у детей при гестозе беременных. Казань: Астория, 2013; 175. (Fazleeva L.K. Homeostasis in children with preeclampsia in pregnancy. Kazan': Astoriya, 2013; 175.)
6. Sohlberg E., Saghafian-Hedengren S., Bachmayer N. et al. Preeclampsia affects cord blood NK cell expression of activation receptors and serum cytokine levels but not CB monocyte characteristics Am J Reprod Immunol. 2014; 71: 2: 178–188.
7. Чеснокова Н.П., Яхамова Н.Н., Архангельский С.М. О роли нарушений иммунного статуса матери и плода в патогенезе гестоза. Саратов научно-мед журн 2008; 22: 4: 26–29. (Chesnokova N.P., Jahamova N.N., Arhangel'skij S.M. On the role of disturbances in the immune status of the mother and fetus in the pathogenesis of preeclampsia. Sarat nauchno-med zhurn 2008; 22: 4: 26–29.)
8. Литвинова А.М., Чистякова Г.Н., Захарова С.Ю., Занина Е.В. Хроническая артериальная гипертензия в период беременности: влияние на плод, последствия для новорожденного (обзор литературы). Урал мед журн 2010; 5: 70–75. (Litvinova A.M., Chistjakova G.N., Zaharova S.Ju., Zanina E.V. Chronic hypertension in pregnancy: effects on the fetus, the consequences for the newborn (literature review). Ural med zhurn 2010; 5: 70–75.)
9. Каспарова А.Э. Показатели адаптации и заболеваемости новорожденных и детей первых лет жизни при развитии фетоплацентарной и кардиоплацентарной недостаточности на фоне внутриутробного инфицирования и преэклампсии. Вopr практ педиат 2013; 3:18–25. (Kasparova A.Je. Indicators of adaptation and neonatal morbidity and children first years of life in the development of placental and kardioplatsentarnoy failure with intrauterine infection and pre-eclampsia. Vopr prakt pediat 2013; 3: 18–25.)
10. Жернаков Е.В. Состояние новорожденных детей и детей первого года жизни у женщин Белгородской области с преэклампсией тяжелой степени, осложнившей беременность. Научные ведомости 2014; 182: 11: 15–18. (Zhernakov E.V. Condition of newborns and infants in the first year of life in women with pre-eclampsia Belgorod region severe complicating pregnancy. Nauchnye ведомosti 2014; 182: 11: 15–18.)
11. Gasim T. Gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes in 220 Saudi women. Oman Med J 2012; 27: 2: 140–144.

12. Cotechini T., Komisarenko M., Sperou A. et al. Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of preeclampsia. *J Exp Med* 2014; 211: 1: 165–179.
13. Рогалева Т.Е., Белокриницкая Т.Е., Короленко Т.Г. и др. Патогенетические механизмы развития перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами. *Забайкальский мед вестн* 2008; 1: 12–14. (Rogal'jova T.E., Belokrinickaja T.E., Korolenko T.G. et al. Pathogenetic mechanisms of perinatal CNS lesions in newborns from mothers with gestosis. *Zabajkal'skij med vestn* 2008; 1: 12–14.)
14. Redman C.W., Sargent I.L. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004; 24: 6: 565–570.
15. Lockwood C.J., Yen C.F., Basar M. et al. Preeclampsia-Related Inflammatory Cytokines Regulate Interleukin-6 Expression in Human Decidual Cells. *Am J Pathol* 2008; 172: 6: 1571–1579.
16. Calleja-Agius J., Muttukrishna S., Jauniaux E. The role of tumor necrosis factor-receptors in pregnancy with normal and adverse outcome *International Journal of Interferon. Cytokine Mediator Res* 2012; 4: 1–15.
17. Чечина О.Е., Жукова О.Б., Рязанцева Н.В. и др. Вирусиндуцированная модуляция программы апоптотической гибели клетки. *Бюл сиб мед* 2005; 4: 4: 78–83. (Chechina O.E., Zhukova O.B., Rjazanceva N.V. et al. Virus-induced modulation of apoptotic cell death program. *Bjul sib med* 2005; 4: 4: 78–83.)
18. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление* 2004; 3: 2: 16–2. (Simbircev A. S. Cytokines: classification and biological functions. *Citokiny i vospalenie* 2004; 3: 2: 16–2.)
19. Манис С.С., Кудряшова А.В., Борзова Н.Ю. и др. Роль провоспалительного цитокина ИЛ-1β в развитии перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы. *Детская медицина Северо-Запада* 2012; 3: 1: 55–59. (Manis S. S., Kudrjashova A. V., Borzova N. Ju. et al. The role of the proinflammatory cytokine IL-1β in the development of perinatal hypoxic damage to the central nervous system. *Detskaja medicina Severo-Zapada* 2012; 3: 1: 55–59.)
20. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А. и др. Пр- и противовоспалительные медиаторы в генезе перинатальной патологии ЦНС. *Рос вестн перинатол и педиат* 2014; 2: 66–70. (Chistjakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A. et al. Pro-and anti-inflammatory mediators in the pathogenesis of perinatal pathology of the CNS. *Ros vestn perinatol i pediat* 2014; 2: 66–70.)

Поступила 22.10.14

Особенности клинико-лабораторной диагностики синдрома Леша—Найхана и современные возможности терапии

М.И. Яблонская, П.В. Новиков, Е.Г. Агапов, И.В. Золкина, Э.А. Юрьева, М.Н. Харабадзе

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Specific features of the clinical and laboratory diagnosis of Lesch—Nyhan syndrome and current therapy options

M.I. Yablonskaya, P.V. Novikov, E.G. Agapov, I.V. Zolkina, E.A. Yuryeva, M.N. Kharabadze

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

К редким наследственным болезням, встречающимся в практике педиатров, детских неврологов, генетиков, относится синдром Леша—Найхана, связанный с нарушением обмена пуринов вследствие мутации в гене HPRT1, кодирующем фермент гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазу (ГФРТ). Недостаточность ГФРТ приводит к развитию гиперурикемии, мочекислотной нефропатии и поражению ЦНС, напоминающему дистоническую или гиперкинетическую форму детского церебрального паралича, в сочетании со склонностью к аутоагрессивному поведению. Диагностика основана на совокупности анамнестических сведений, характерных неврологических симптомов, выявления высокого уровня мочевой кислоты в крови и моче и идентификации патогенных мутаций в гене HPRT1. Раннее установление диагноза способствует своевременному назначению терапии и помогает в проведении медико-генетического консультирования. В статье приводится клиническое наблюдение мальчика с синдромом Леша—Найхана, освещающее вопросы диагностики и лечения данного заболевания.

Ключевые слова: дети, синдром Леша—Найхана, обмен пуринов, диагностика, лечение, аллопуринол.

The rare hereditary diseases encountered in the practice of pediatricians, pediatric neurologists, and geneticists include Lesch—Nyhan syndrome associated with purine metabolic disorders caused by mutations in the HPRT1 gene encoding the enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT). HGPRT deficiency gives rise to hyperuricemia, hyperuricemic nephropathy, and a CNS lesion reminiscent of dystonic or hyperkinetic infantile cerebral paralysis concurrent with a propensity to have autoaggressive behavior. The diagnosis is based on a range of history data, characteristic neurological symptoms, the detection of high blood and urine uric acid levels, and the identification of pathogenic mutagens in the HPRT1 gene. Early diagnosis contributes to timely therapy and assists in medical genetic counseling. The paper describes a clinical case of a boy with Lesch—Nyhan syndrome and elucidates the problems of diagnosis and treatment of this disease.

Key words: children, Lesch—Nyhan syndrome, purine metabolism, diagnosis, treatment, allopurinol.

Наследственные нарушения обмена пуринов и пиримидинов относятся к редким заболеваниям, однако они встречаются в клинической практике педиатров, генетиков и детских неврологов. До сих пор диагностика этих патологических состояний остается неудовлетворительной. Многие болезни из данной группы нарушений обмена протекают с преимущественным поражением центральной нервной системы и манифестируют в раннем возрасте, некоторые — имеют особенный спектр клинических проявлений. Знание таких симптомокомплексов помогает установить точный диагноз в раннем возрасте. К заболеваниям,

имеющим совокупность характерных симптомов, можно отнести синдром Леша—Найхана — наследственное нарушение обмена пуринов, обусловленное отсутствием активности фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы I [1]. Диагностический путь к синдрому Леша—Найхана можно проследить на примере наблюдавшегося нами больного, диагноз которому был установлен в возрасте 8,5 лет.

Из раннего анамнеза известно, что ребенок родился от 6-й беременности, протекавшей физиологично. Мальчик от 1-й беременности умер в возрасте 1,5 лет во время инфекционного заболевания, развивался с психомоторной задержкой, причина которой не была установлена; от 2-й беременности дочь, 19 лет, здорова; 3—5-я беременность — медицинские аборт. Наблюдавшийся нами ребенок — от 3-х родов в срок, масса тела при рождении 4800 г, длина — 57 см; оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Родители ребенка не состоят в кровном родстве.

Задержку двигательного развития родители заметили с 3-го месяца жизни. С этого возраста мальчик наблюдался у невролога; после 8 мес жизни появились гиперкинезы, расцененные как атетоз. В возрасте 1 года 1 мес был поставлен диагноз детского церебрального паралича в форме спастического тетрапареза. До 8 лет

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:57–62

Адрес для корреспонденции: Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., руководитель того же отделения
Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением психоневрологии и наследственных заболеваний с поражением ЦНС и нарушением психики у детей НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Агапов Евгений Геннадьевич — к.м.н., зам. гл. врача того же учреждения
Золкина Ирина Вячеславовна — к.б.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии того же учреждения
Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл.н.с. той же лаборатории
125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

мальчик имел задержку моторного развития: не мог сидеть без помощи, при поддержке делал шаги, брал в руки предметы. Получал курсы ноотропных препаратов, средств, снижающих гипертонус мышц (баклофен, мидокалм, сирдалуд), без выраженного положительного эффекта. С 8 лет постепенно перестал сидеть и ходить с поддержкой, манипуляции с предметами стали невозможны. Усилились насильственные движения, появились приступы резкого выгибания туловища назад, продолжительных волнообразных движений в конечностях, сопровождавшихся выраженным гипертонусом и тремором, что было расценено как эпилептические приступы; назначена терапия антиконвульсантами. На ЭЭГ-видеомониторинге в 2011 г. была зарегистрирована фокальная эпилептиформная активность, что послужило основанием для продолжения лечения антиконвульсантами. Однако описанные приступы сохранялись.

Простые фразы ребенок стал произносить к возрасту 4 лет, речь была нечеткой, отмечалась выраженная дизартрия. В 5 лет появилась аутоагрессия в виде кусания пальцев рук. К 8 годам аутоповреждающее поведение усугубилось: стал кусать губы и язык, внутреннюю поверхность щек.

Анализ лабораторных данных показал, что у ребенка с 4 лет в анализах мочи обращало на себя внимание большое количество солей мочевой кислоты. В 5 лет наблюдалось несколько эпизодов макрогематурии. В 8 лет было отмечено повышение уровня мочевой кислоты в крови.

В возрасте 8,5 лет неврологом по месту жительства (Красноярск) впервые на основании совокупности клинической картины заболевания в сочетании с гиперурикемией и гиперурикозурией был заподозрен синдром Леша–Найхана и рекомендовано проведение ДНК-диагностики. В лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН методом прямого автоматического секвенирования гена *HPRT1* выявлена делеция трех нуклеотидов с.24_26delCGT в первом экзоне гена в гемизиготном состоянии. Таким образом, совокупность характерного сочетания симптомов позволила заподозрить синдром Леша–Найхана, который был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования. У матери ребенка данная мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии, у сестры пробанда мутации не выявлено. Впервые в алгоритм лечения для уменьшения гиперурикемии был дополнительно назначен аллопуринол.

Для углубления обследования мальчик поступил в отделение наследственных и врожденных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии в возрасте 9 лет (см. рисунок). Физическое развитие ребенка расценивалось как среднее, гармоничное. В неврологическом статусе в состоянии покоя определялась гипотония мышц в руках и в проксимальных отделах ног, спастический гипертонус в дистальных отделах ног. При попытке активных движений наблю-

дались выраженные генерализованные дистонические гиперкинезы, в руках также имелся хореоатетоз и баллизм; при попытке сидеть — опистотонус, запрокидывание головы назад. Ребенок не ходил, не стоял. Отмечалось постоянное желание кусать свои руки, губы, язык; иногда пытался ударить мать или медицинский персонал. Другие целенаправленные действия конечностями невозможны.

При осмотре психологом достоверно оценить уровень психического развития не представлялось возможным из-за выраженных нарушений речи и целенаправленных движений. Тест Равена составил 17 баллов, что соответствовало средней норме для ребенка в возрасте 5–6 лет. Заключение психолога: умеренная задержка психического развития.

На магнитно-резонансных томограммах головного мозга визуализировались мелкие лакунарные кисты в глубинных отделах лобных долей.

На основании описания характера двигательных пароксизмов, наблюдавшихся у больного, в отделе-



Рисунок. Больной с синдромом Леша–Найхана в возрасте 9 лет.

нии психоневрологии и эпилептологии института был проведен анализ представленной матерью ребенка кривой ЭЭГ-видеомониторинга, подробного анамнеза заболевания и клинических проявлений. Убедительных данных, свидетельствующих об эпилепсии, не выявлено. Рекомендована постепенная отмена антиконвульсантов, которые получал больной — депакина и тебантина (габапентина).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек обнаружена неоднородность всех пирамидок по структуре за счет гиперэхогенных включений до 2 мм, некоторые из них с акустической тенью. В центральном эхокомплексе также визуализировались гиперэхогенные включения до 2 мм.

В биохимическом анализе крови: мочевая кислота 0,27 ммоль/л (норма 0,11–0,32), на фоне приема аллопуринола. В биохимическом анализе мочи: повышен коэффициент отношения уратов к креатинину до 0,8–0,95 (возрастная норма 0,2–0,44). Заключение нефролога: нефрокальциноз, гиперурикозурия.

Исследование экскреции производных пуринов и пиримидинов с мочой (методом тандемной масс-спектрометрии) выявило умеренное снижение уровня аденина до 5,8 ммоль на 1 моль креатинина (норма 8–9), умеренное повышение уровня мочевой кислоты до 958 ммоль на 1 моль креатинина (норма 87–695). Экскреция гипоксантина и ксантина с мочой не превышала нормальных значений — 1,1 ммоль на 1 моль креатинина (норма 2,0–10,0) и 10,9 ммоль на 1 моль креатинина (норма 10,0–14,0) соответственно.

Таким образом, на основании характерных клинико-лабораторных данных, включавших выраженную задержку двигательного развития, гипотонию мышц в состоянии покоя, спастический гипертонус в дистальных отделах нижних конечностей и генерализованную дистонию при активных движениях, агрессивное и аутоагрессивное поведение, задержку психоречевого развития и тяжелую дизартрию в сочетании с мочекислотой нефропатией, а также результатов молекулярно-генетического исследования, выявившего патогенную мутацию в гене *HPRT1*, мальчику был подтвержден диагноз синдрома Леша—Найхана.

Рекомендовано патогенетически обоснованное лечение:

- 1) соблюдение питьевого режима — до 1,5 л жидкости в сутки;
- 2) соблюдение диеты с ограничением пуринов;
- 3) аллопуринол по 50 мг в сутки в два приема, длительно, под контролем общего анализа мочи 1 раз в месяц, УЗИ почек 1 раз в 6 месяцев и биохимический анализ крови и мочи 1 раз в 3 месяца;
- 4) продолжить прием нейролептика риссета (рисполепта) на ночь, длительно, с целью снижения возбуждения и улучшения сна;
- 5) постепенная, по схеме, отмена антиконвульсантов;
- 6) продолжить индивидуальное обучение на дому;

- 7) курсы общего лечебного массажа;
- 8) использовать приспособления, препятствующие аутоповреждающим действиям и травматизации вследствие непроизвольных движений больного.

Приводим данные анализа литературы, посвященной синдрому Леша—Найхана (МКБ-10 E79.1; OMIM 300322). Заболевание относится к редким наследственным нарушениям обмена пуринов и характеризуется тяжелым поражением нервной системы в сочетании с гиперпродукцией мочевой кислоты [2]. Заболевание впервые было описано в 1964 г. William Nyhan и Michael Lesch [3]. Частота синдрома Леша—Найхана в популяции: приблизительно 1: 380–1: 235 00 живорожденных [1].

Этиология. Причиной заболевания является практически полное отсутствие активности фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГФРТ) вследствие мутаций в гене *HPRT1*. Синдром Леша—Найхана наследуется по X-сцепленному типу, подавляющее большинство описанных в литературе больных были мужского пола. Ген *HPRT1* локализован на длинном плече хромосомы X в регионе Xq26.2–q26.3. К настоящему времени известно около 400 мутаций в гене *HPRT1*, приводящих к снижению активности фермента ГФРТ [4, 5]. Данный фермент экспрессируется во всех тканях организма. Он участвует в реутилизации пуринов и катализирует реакцию превращения гипоксантина в инозинмонофосфат и гуанина в гуанозинмонофосфат в присутствии фосфорибозилпирофосфата [6].

Клинические проявления. Синдром Леша—Найхана, как правило, манифестирует не с рождения. Первые признаки болезни (гипотония и задержка развития) неспецифичны и становятся заметными обычно в возрасте 3–6 мес. Отчетливые непроизвольные движения обращают на себя внимание к 6–12 мес жизни. После 1 года формируется значительная задержка моторного и речевого развития ребенка с наличием мышечной гипотонии, генерализованных дистонических и атетоидных гиперкинезов и иногда спастического гипертонуса, который чаще всего наблюдается в мышцах нижних конечностей. В течение первых нескольких лет жизни двигательные расстройства могут медленно прогрессировать. При попытке сидеть или стоять у больных часто возникает аркообразное выгибание шеи и туловища; сильные продолжительные выгибания туловища могут сопровождаться дистоническим тремором, и это может напоминать эпилептический приступ. Тяжесть синдрома Леша—Найхана определяется степенью выраженности двигательных расстройств, которые напоминают дистонический церебральный паралич. При наиболее тяжелом варианте заболевания, вызванном полным отсутствием активности фермента ГФРТ, больные не могут самостоятельно сидеть, передвигаться и производить целенаправленные движения руками [7].

Для больных характерно аутоагрессивное поведение — повторяющиеся попытки нанести вред самим

себе. Наиболее часто наблюдается кусание губ и языка, может быть кусание пальцев рук, а также других частей тела, бывают попытки ударить себя или травмировать свои глаза. Иногда больные кусают и пытаются ударить окружающих или употребляют в речи бранные слова. Аутоагрессивное поведение появляется в среднем в возрасте между 1-м и 8-м годом жизни [8].

У всех детей с синдромом Леша–Найхана имеются когнитивные нарушения. В среднем уровень IQ при этом заболевании соответствует легкой или умеренной степени интеллектуального недоразвития. У них относительно хорошая память и речевое развитие. Особенностью является выраженный дефицит активного внимания. Они не способны планировать и предвидеть последствия предстоящих событий [8].

Еще одной особенностью синдрома Леша–Найхана является мочекишечная нефропатия, обусловленная гиперпродукцией мочевой кислоты. Уратная нефропатия обычно выявляется в первые годы жизни, часто бывают эпизоды микро- и макрогематурии [9].

Другие клинические проявления встречаются относительно редко. Описаны гастроэзофагеальный рефлюкс, частая рвота, периодически возникающее «шумное дыхание», иногда — апноэ с цианозом лица, что может привести к синдрому внезапной смерти. У отдельных больных наблюдались эпилептические приступы, описаны макроцитарная и мегалобластная анемия или микроцитарная и гипохромная анемия [7], отсутствие яичек, крипторхизм, деформации ушных раковин, неперфорированный анус [10].

Патогенез синдрома Леша–Найхана складывается из патогенеза гиперурикемии и неврологических нарушений. Считается, что к гиперпродукции мочевой кислоты при дефиците ГФРТ приводят несколько механизмов: 1. ГФРТ катализирует синтез инозинмонофосфата (ИМФ) и гуанозинмонофосфата (ГМФ) путем *salvage*, т.е. из имеющихся в наличии азотистых оснований гипоксантина и гуанина, в присутствии 5'-фосфорибозил-1-пирофосфата (ФРПФ) в качестве косубстрата. Дефект фермента ГФРТ приводит к накоплению в клетках его субстратов — гипоксантина и гуанина, которые превращаются в мочевую кислоту при участии ксантиноксидазы. 2. Наблюдается большая доступность ФРПФ для ФРПФ-амидотрансферазы — скорость-ограничивающего фермента синтеза пуриновых нуклеотидов *de novo*, что приводит к повышению синтеза пуринов. 3. Снижается образование ИМФ и ГМФ, ингибирующих активность фермента ФРПФ-амидотрансферазы по типу обратной связи. Этот двойственный механизм приводит к усилению синтеза пуриновых нуклеотидов *de novo*. Дефицит реутилизации пуриновых оснований в сочетании с повышенным синтезом пуриновых нуклеотидов *de novo* объясняет гиперпродукцию мочевой кислоты при дефиците ГФРТ. Повышенная активность фермента аденинфосфорибозилтрансферазы также может вносить вклад в гиперпродукцию пуринов [10, 12].

Патогенез неврологических и поведенческих расстройств до сих пор остается не вполне понятным. Клинические проявления болезни, результаты патологоанатомических исследований головного мозга пациентов, многочисленные исследования, проведенные на культурах клеток больных, изучение животных моделей этого заболевания указывают на преимущественное нарушение функционирования дофаминергических нейронов головного мозга и особенно базальных ганглиев [1, 13–15]. Однако до сих пор остается невыясненной взаимосвязь дефицита дофамина и нарушения обмена пуринов [1]. Недавними исследованиями было показано наличие дисбаланса аденозиновых, дофаминовых и серотониновых рецепторов в лимфоцитах больных с синдромом Леша–Найхана [16]. Полученные результаты позволяют предполагать, что патогенез неврологических нарушений при данном синдроме, возможно, связан с дисбалансом трех нейротрансмиттеров — дофамина, серотонина и аденозина.

Диагностика. Для установления правильного диагноза важно своевременно заподозрить заболевание, в первую очередь провести тщательное неврологическое обследование больного и правильно оценить имеющиеся нарушения мышечного тонуса и движений. Следует обратить внимание на наличие характерного анамнеза заболевания, свидетельствующего о медленном прогрессирующем течении после первого полугодия жизни, совокупности перечисленных выше неврологических нарушений и мочекишечной нефропатии [7].

При биохимическом исследовании в крови больных выявляется высокое содержание мочевой кислоты и повышение экскреции уратов с мочой. Коэффициент отношения уратов к креатинину в анализах мочи выше 2 у детей до 10 лет указывает на гиперпродукцию мочевой кислоты.

Результаты методов нейровизуализации, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга, неспецифичны. У некоторых больных выявляли негрубо выраженные атрофические изменения в полушариях мозга, уменьшение общего объема больших полушарий и объема структур базальных ядер [17]. При позитронно-эмиссионной томографии головного мозга у всех больных определяется снижение уровня дофамина, активности ферментов биосинтеза дофамина и потребления дофамина клетками базальных ядер [18].

При наличии характерного симптомокомплекса диагноз подтверждается выявлением мутации в гене *HPRT1* с помощью прямого автоматического секвенирования кодирующей области гена. Диагноз также может быть подтвержден исследованием активности фермента ГФРТ в эритроцитах, культурах фибробластов или лимфобластов.

ДНК-диагностика проводится женщинам из группы риска для выявления носительства мутации. Пренатальная ДНК-диагностика показана в случае

установленного в семье диагноза синдрома Леша—Найхана при последующих беременностях матери.

Дифференциальный диагноз проводится в основном с дистоническими или гиперкинетическими формами детского церебрального паралича. Для больных детским церебральным параличом характерно наличие отягощенного перинатального анамнеза, свидетельствующего о перенесенном гипоксически-ишемическом или травматическом поражении нервной системы, гемолитической болезни новорожденных или внутриутробной инфекции с поражением центральной нервной системы; в дальнейшем отсутствует прогрессирование неврологических расстройств, яркие проявления аутоагрессии, стойкая уратная нефропатия.

Основные принципы терапии синдрома Леша—Найхана включают нормализацию уровня мочевой кислоты в крови, профилактику и лечение мочекаменной болезни и подагры (у взрослых) и коррекцию неврологических расстройств.

Для лечения мочекишечной нефропатии назначается диета с ограничением продуктов, содержащих большое количество пуринов, и увеличением количества ощелачивающих продуктов (молоко, овощи, плоды) и свободной жидкости. Из рациона питания исключаются следующие продукты и блюда: мясные, рыбные и грибные бульоны; копчености, консервы; соленые и маринованные овощи; соленые сыры; бобовые; субпродукты; шоколад, какао, крепкий чай и кофе; кондитерские изделия, приготовленные с солью и сахарной пудрой. Режим питания дробный, 4–6 раз в день, в промежутках и натошак обязательно дополнительно принимать жидкость. Мясные и рыбные блюда в рацион включают 2–3 раза в неделю, после предварительного отваривания. Количество мяса разрешается до 150 г в день, рыбы — до 170 г в день. Цель диетического лечения: нормализация обмена пуринов, снижение образования в организме мочевой кислоты и ее солей, сдвиг реакции мочи в щелочную сторону, а также нормализация функций кишечника. Диетическое лечение назначается пожизненно.

Важное значение для профилактики нефро- и уrolитиаза у пациентов с синдромом Леша—Найхана имеет соблюдение питьевого режима. Больные должны употреблять от 1 до 1,5–2 л жидкости в сутки, в зависимости от возраста (питьевую воду, отвар сухофруктов и щелочные минеральные воды без газа). Назначают курсы препаратов для ощелачивания мочи (магурлит, блемарен), так как в кислой среде снижается растворимость ксантина и солей мочевой кислоты. Осуществляют контроль за уровнем pH мочи, который не должен превышать 6,5–6,8. В амбулаторных условиях определение pH мочи рекомендуется проводить несколько раз в неделю с помощью индикаторных полосок.

С целью снижения гиперпродукции мочевой кислоты, наряду с диетой, больным с синдромом Леша—Найхана назначают медикаментозный препарат

аллопуринол, который является ингибитором ксантиноксидазы и предотвращает переход гипоксантина в ксантин и образование из него мочевой кислоты. Препарат способствует уменьшению концентрации мочевой кислоты и ее солей в жидких средах организма, предупреждает образование уратных отложений в почках и других тканях; при хорошей переносимости назначается пожизненно. Рекомендуемая дозировка аллопуринола составляет от 3,7 до 9,7 мг/кг в сутки [1]. При необходимости проводят индивидуальную коррекцию дозы, в зависимости от наличия побочных действий препарата и формирования ксантиновых камней в почках [1].

В процессе лечения аллопуринолом у больных необходимо контролировать артериальное давление, частоту сердечных сокращений, клинические анализы крови и мочи, уровень билирубина, мочевины, глюкозы, липидов, активность трансаминаз и щелочной фосфатазы в биохимическом анализе крови, уровень мочевой кислоты в плазме крови и уратов в суточном анализе мочи, при возможности определять содержание гипоксантина и ксантина в анализах мочи, следить за общим состоянием и самочувствием пациента. Так, у наблюдавшегося нами больного начальная дозировка аллопуринола составляла 3 мг/кг в сутки; при этом отмечались эпизоды гематурии, умеренное повышение активности трансаминаз печени. Указанные изменения были расценены как побочный эффект от аллопуринола, что явилось основанием для уменьшения суточной дозировки. В настоящее время доза аллопуринола у пациента составляет 1,6 мг/кг в сутки; эпизодов гематурии не наблюдается, активность трансаминаз в сыворотке крови нормализовалась; уровень мочевой кислоты в крови поддерживается в пределах 0,27–0,28 ммоль/л, что соответствует возрастной норме. Уровень экскреции уратов с мочой остается повышенным — коэффициент отношения уратов к креатинину в суточной моче составляет 1,1 (норма 0,26–0,56), что наблюдается у большинства больных с этим заболеванием даже на фоне приема аллопуринола.

Специфическая медикаментозная терапия неврологических нарушений до настоящего времени не разработана и носит симптоматический характер. Лечение включает назначение препаратов, уменьшающих мышечный гипертонус, — баклофена, бензодиазепинов (диазепам, клоназепам). С целью уменьшения проявлений аутоагрессии, других поведенческих расстройств, депрессии иногда показано назначение нейролептиков и антидепрессантов. Однако на основе длительных катamnестических наблюдений не было получено доказательств эффективности ни одного из этих лекарственных средств [7].

В последнее время с целью уменьшения проявлений аутоагрессии отдельным больным назначали S-аденозил-L-метионин (гептрал). Полученные результаты терапии различались у разных больных,

что диктует необходимость поиска критериев предполагаемой эффективности этого препарата [19, 20].

Очень важна немедикаментозная коррекция двигательных нарушений у детей с синдромом Леша–Найхана. В домашних условиях все острые углы или предметы на расстоянии вытянутой руки больного должны быть покрыты мягким материалом. Требуется комфортабельное инвалидное кресло с мягким, но прочным подголовником. В инвалидном кресле необходимо при помощи широких ремней фиксировать предплечья, бедра и грудную клетку больного во избежание травматизации во время произвольных движений или при попытке нанести себе вред. Для предотвращения аутоповреждения губ и языка на зубы надевают специальные пластинки. При правильном подходе к педагогическим занятиям с учетом выраженного де-

фицита внимания удастся добиться усвоения больными достаточно большого объема знаний.

Таким образом, синдром Леша–Найхана имеет характерный симптомокомплекс в виде тяжелого поражения центральной нервной системы, напоминающего детский церебральный паралич, в сочетании с уратной нефропатией, что помогает выделить его среди многих болезней нервной системы и заподозрить в раннем возрасте. Подтверждение диагноза синдрома Леша–Найхана при помощи молекулярно-генетического исследования способствует правильному медико-генетическому консультированию семьи и возможно более раннему назначению терапии, направленной на снижение гиперпродукции мочевой кислоты, что позволяет снизить риск формирования хронической почечной недостаточности у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Torres R.J., Puig J.G.* Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 48. doi: 10.1186/1750-1172-2-48.
2. *Jinnah H.A., Ceballos-Picot I., Torres R.J. et al.* Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2010; 133: 3: 671–689. doi: 10.1093/brain/awq013.
3. *Lesch M., Nyhan W.L.* A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 36: 561–570.
4. *Jinnah H.A., Harris J.C., Nyhan W.L. et al.* The spectrum of mutations causing HPRT deficiency: an update. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004; 23: 8–9: 1153–1160. doi: 10.1081/NCN-200027400.
5. www.biobase-international.com/hgmd
6. *Fu R., Jinnah H.A.* Genotype-phenotype correlations in Lesch-Nyhan disease: moving beyond the gene. *J Biol Chem* 2012; 287: 5: 2997–3008. doi: 10.1074/jbc.M111.317701.
7. *Jinnah H.A., Jasper E.V., James C.H. et al.* Delineation of the motor disorder of Lesch–Nyhan disease. *Brain* 2006; 129: 5: 1201–1217.
8. *Torres R.J., Puig J.G., Ceballos-Picot I.* Clinical utility gene card for: Lesch–Nyhan syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1: 121. doi: 10.1038/ejhg.2010.109.
9. *Cochat P., Pichault V., Bacchetta J. et al.* Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 3: 415–424. doi: 10.1007/s00467-008-1085-6.
10. *Schneider S.* Marsden's Book of Movement Disorders. Oxford University Press. Online eBook, 2012; 1512.
11. *Rosenbloom F.M.* Biochemical Bases of Accelerated Purine Biosynthesis de Nova in Human Fibroblasts Lacking Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase. *J Biol Chem* 1968; 243: 1166–1173.
12. *Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D.* (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill 2001; 2585–2625.
13. *Lloyd K.G., Hornykiewicz O., Davidson L. et al.* Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med* 1981; 305: 19: 1106–1111.
14. *Jankovic J., Caskey C.T., Stout J.T., Butler I.J.* Lesch Nyhan syndrome: a study of motor behavior and cerebrospinal fluid neurotransmitters. *Ann Neurol* 1988; 23: 466–469.
15. *Breese G.R., Criswell H.E., Duncan G.E., Mueller R.A.* A dopamine deficiency model of Lesch-Nyhan disease – the neonatal 6-OHDA-lesioned rat. *Brain Res Bull* 1990; 25: 477–484.
16. *García M.G., Puig J.G., Torres R.J.* Adenosine, dopamine and serotonin receptors imbalance in lymphocytes of Lesch-Nyhan patients. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 6: 1129–1135. doi: 10.1007/s10545-012-9470-5.
17. *Harris J.C., Lee R.R., Jinnah H.A. et al.* Craniocerebral magnetic resonance imaging measurement and findings in Lesch-Nyhan syndrome. *Arch Neurol* 1998; 55: 547–553.
18. *Ernst M., Zametkin A.J., Matochik J.A. et al.* Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 24: 1568–1572.
19. *Glick N.* Dramatic reduction in self-injury in Lesch-Nyhan disease following S-adenosylmethionine administration. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 687.
20. *Dolcetta D., Parmigiani P., Salmaso L. et al.* Quantitative Evaluation of the Clinical Effects of S-Adenosylmethionine on Mood and Behavior in Lesch-Nyhan Patients. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 2013; 32: 4: 174–188. doi: 10.1080/15257770.2013.774012.

Поступила 24.03.15

Дифференцированный подход к лечению аритмогенных жизнеугрожающих состояний у больных X-сцепленной формой миопатии Эмери–Дрейфуса

О.С. Грознова, Г.Е. Руденская, Т.А. Адян, Д.А. Харламов

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

Differential approach to treating life-threatening arrhythmogenic conditions in patients with X-linked Emery–Dreifuss myopathy

O.S. Groznova, G.E. Rudenskaya, T.A. Adyan, D.A. Kharlamov

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Research Center for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Приведены два клинических примера больных с одинаковым диагнозом X-сцепленной формы прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса и различным течением нарушений ритма и проводимости сердца, что определило различные подходы к тактике ведения. Обоснован дифференцированный подход к имплантации электрокардиостимулятора с подтверждением правильности тактики ведения в длительном катамнезе. У первого больного в 27 лет отсутствуют показания для имплантации электрокардиостимулятора. У второго больного в возрасте 13 лет выявлены показания и проведена имплантация, однако наблюдалось образование тромбов на электродах и в последующем потребовалось отключение предсердного электрода.

Ключевые слова: дети, прогрессирующая мышечная дистрофия, миопатия Эмери–Дрейфуса, X-сцепленная форма, сердечно-сосудистые нарушения, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, электрокардиостимулятор.

The paper gives 2 clinical examples of patients with the same diagnosis of progressive X-linked Emery–Dreifuss muscular dystrophy and the different course of rhythm and conduction disorders, which have determined various approaches to management tactics. There is evidence for a differential approach to pacemaker implantation, by confirming the correctness of management tactics in a long-term follow-up. A 27-year-old patient had no indications for pacemaker implantation. The other patient aged 13 years was found to have indications and underwent implantation; however, thrombi formed on the electrodes and the atrial electrode needed to be further disconnected.

Key words: children, progressive muscular dystrophy, Emery–Dreifuss myopathy, X-linked form, cardiovascular disorders, cardiomyopathy, arrhythmias, pacemaker.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса – редкое гетерогенное генетически детерминированное заболевание, характеризующееся ранним развитием контрактур суставов (локтевых, голеностопных и пр.), медленно прогрессирующей миопатией лопаточно-плечевой и тазово-перонеальной локализации и широким спектром нарушений ритма и проводимости сердца на фоне формирования специфической кардиомиопатии [1]. В настоящее время известно 7 генетических форм заболевания: X-сцепленные связаны с мутациями генов *EMD* (эмерин) и *FHL1*; аутосомно-доминантные – с генами *LMNA* (ламин), *SYNE1*, *SYNE2* и *TMEM43*; аутосомно-рецессивная – возможно, с геном *LMNA* [2]. Наиболее распространены формы, связанные с мутацией

гена эмерина и ламина, остальные встречаются гораздо реже [3].

Клинические проявления миопатии Эмери–Дрейфуса характеризуются медленно прогрессирующей мышечной слабостью с дебютом в первой–второй декаде жизни; преимущественным поражением трехглавой и двуглавой мышц плеча, мышц тазового пояса, бедер и перонеальной группы; контрактурами локтевых, голеностопных суставов; синдромом «ригидной спины»; сердечно-сосудистыми нарушениями; отсутствием умственной отсталости и выраженных псевдогипертрофий мышц [4]. Дифференциальный диагноз проводится с заболеваниями, проявляющимися сочетанием миопатического синдрома с нарушением ритма и проводимости сердца. В дифференциально-диагностический ряд следует включать аритмогенную дисплазию правого желудочка, миопатию Беккера, миотоническую миопатию, конечностно-поясные миопатии, синдром Элерса–Данло, атаксию Фридрейха и пр.

Миопатия Эмери–Дрейфуса относится к тем заболеваниям, которые ярко демонстрируют необходимость содружественного наблюдения больного неврологом и кардиологом, поскольку практически все больные имеют сердечно-сосудистые нарушения, высока частота развития сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти, сердечные

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:63–68

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., в.н.с. отделения детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения детской неврологии и эпидемиологии того же учреждения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Руденская Галина Евгеньевна — д.м.н., в.н.с. научно-консультативного отдела Медико-генетического научного центра РАМН

Адян Тагуи Аветиковна — н.с. лаборатории ДНК-диагностики того же учреждения

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

аномалии являются основной причиной летального исхода, а превентивное лечение сердечно-сосудистых нарушений увеличивает продолжительность жизни больных [5]. Однако существуют проблемы диагностики поражения сердца при X-сцепленной форме миопатии Эмери–Дрейфуса: у большинства больных отсутствует асимптоматика со стороны сердечно-сосудистой системы — длительное время они могут не предъявлять неврологических жалоб и диагноз миопатии впервые нередко подозревает кардиолог [6]. Без имплантации электрокардиостимулятора 95% больных умирают в возрасте до 40 лет, однако данное оперативное лечение не полностью решает проблему внезапной сердечной смерти.

При X-сцепленной форме выявляется широкий спектр сердечно-сосудистых нарушений: экстрасистолия, неустойчивая суправентрикулярная тахикардия, пароксизмальная тахикардия, трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла, кардиомиопатия (поражение предсердий и желудочков) и др. [7, 8]. Прогноз для жизни у пациентов неблагоприятный. Лимитирующим фактором являются прежде всего жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца. В то время как миопатические проявления могут быть нерезко выраженными, больные нередко до пятого десятилетия могут сохранять способность к самостоятельной ходьбе и самообслуживанию.

Рекомендации по тактике ведения больных прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса таковы: всем пациентам, имеющим характерную клиническую картину сочетания миопатического синдрома с нарушением ритма и проводимости сердца, необходимо генетическое верифицирование диагноза. В 1995 г. больным с любой формой миопатии Эмери–Дрейфуса на момент подтверждения диагноза рекомендовалась имплантация электрокардиостимулятора. Такая тактика ведения не была особенно успешной: в 1995–2005 гг. 46% пациентов умерли от внезапной сердечной смерти на фоне имплантированного кардиостимулятора [9]. С 2005 г. рекомендуется имплантация кардиовертеродефибриллятора [10]. Однако в 2005–2012 гг. в литературе было представлено много сообщений о внезапной сердечной смерти больных миопатией Эмери–Дрейфуса с имплантированным кардиовертеродефибриллятором [11, 12].

Причины неуспешности вышеперечисленной тактики ведения больных с X-сцепленной формой заболевания связаны с недостаточностью сроков наблюдения (генетическая диагностика стала общедоступной менее 20 лет назад), низкой распространенностью болезни, недостаточно исследованной фенотипической изменчивостью. Все эти факторы говорят о необходимости оптимизировать стандарты ведения больных.

Цель настоящей статьи: представить клинические наблюдения больных с одинаковым (генетически

подтвержденным) диагнозом X-сцепленной формы прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса и различным течением нарушений ритма и проводимости сердца, что предопределило различные подходы к ведению пациентов. Обосновывается дифференцированный подход к имплантации электрокардиостимулятора с подтверждением правильности тактики ведения в длительном катамнезе.

Клинический пример 1.

Больной Д. (1986 г. рождения). Жалобы на ограничение разгибания локтевых суставов.

Семейный анамнез отягощен: у матери выявлена кардиомиопатия, брадикардия и атриовентрикулярная блокада I степени. Кроме того, в родословной отмечены глаукома, ишемическая болезнь сердца, инсульты, холецистит, онкологические заболевания, гипертоническая болезнь. У брата матери имеются особенности походки (вперевалку) и контрактуры голеностопных суставов.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности (первая — девочка, здорова), протекавшей с токсикозом I триместра, вторых родов в срок. Роды в срок, физиологические, масса тела при рождении 3850 г, длина тела 51 см. Закричал сразу, перинатальный анамнез не отягощен. Раннее развитие — по возрасту. Физическое развитие среднее, гармоничное.

Анамнез заболевания: до 9 лет рос и развивался без особенностей. Занимался в спортивной секции. В 9 лет тренер по баскетболу впервые обратил внимание на сгибательные контрактуры локтевых суставов (максимальное разгибание 150°). Консультирован ортопедом. Поставлен диагноз: травматические контрактуры локтевых суставов. В 10 лет впервые сделана ЭКГ, на которой выявлена атриовентрикулярная блокада I-й степени. Наблюдался кардиологом, лечения не получал. К 11 годам отмечено прогрессирование контрактур локтевых суставов до 120°. Стало неудобно завязывать шнурки. Обратились к ортопеду повторно. Было рекомендовано оперативное лечение контрактур.

При обследовании перед операцией консультирован неврологом, который констатировал наличие контрактур локтевых (сгибательных) и голеностопных суставов (ограничение тыльного сгибания, невозможность опуститься на пятку), а также ригидность спины. Заподозрена миопатия. Проведено биохимическое исследование крови: активность креатинфосфокиназы (КФК) повышена до 950 МЕ/мл (норма до 190 МЕ/мл), аспартатаминотрансферазы (АСТ) — до 46 МЕ/мл (норма до 40 МЕ/мл), аланинаминотрансферазы (АЛТ) — до 50 МЕ/мл (норма до 45 МЕ/мл). Диагноз: миопатия неуточненная.

Также в этом возрасте впервые появились приступы учащенного до 180 в минуту сердцебиения с внезапным началом и окончанием, которые возникали

примерно 1 раз в месяц, длились до 30 мин, самостоятельно купировались. Мальчик внимания на них не обращал, беспокойства они ему не доставляли, родителям и врачам не жаловался.

В 12 лет на ЭКГ выявлена атриовентрикулярная блокада 1–3-й степени (?), триплет с широким QRS-комплексом (?). Направлен в районную больницу, в которую обратился в возрасте 13 лет. На ЭКГ – стойкое трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия. Госпитализирован. Попытки медикаментозного восстановления ритма сердца – прием дигоксина, изоптина, верапамила, кордарона, аллапенина, анаприлина эффекта не дали. Проведена попытка кардиоверсии – ритм не восстановлен.

Впервые госпитализирован в отделение патологии сердечно-сосудистой системы института в 14 лет. Масса 65 кг, рост 168 см. В объективном статусе отмечены следующие изменения: псевдогипертрофия икроножных мышц, диффузное снижение тонуса мышц, слабость мышц лица, гипотрофия мышц плеча. Сухожильные рефлексы с рук не вызываются, с ног – ослаблены; ограничено сгибание головы, ригидность спины, крыловидные лопатки, сгибательные контрактуры локтевых суставов (разгибание до 125°), ретракция ахилловых сухожилий. Встает с пола без помощи рук, может прыгать, поднимается по лестнице без помощи перил. Наличие мышечной слабости отрицает. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, выслушивается брадиаритмия 67 в минуту. Других изменений нет. Предварительный диагноз – трепетание предсердий; прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса.

При обследовании: ЭКГ – трепетание предсердий с частотой сокращения 256 в минуту, частота сокращения желудочков 56–60 в минуту (рис. 1). Эхокардиограмма – симметричная необструктивная гипертрофия миокарда (толщина межжелудочковой перегородки 12 мм, задней стенки левого желудочка 11,3 мм). Размеры желудочков не увеличены. Сократимость миокарда удовлетворительная. Дилатация правого предсердия до 59 мм в диаметре.

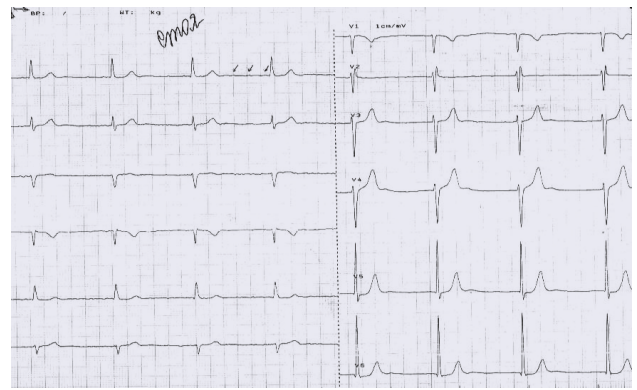


Рис. 1. Электрокардиограмма больного Д. с X-сцепленной формой миопатии Эмери–Дрейфуса.

Низкоамплитудное трепетание предсердий (стрелками отмечены едва заметные P-зубцы).

Трикуспидальная регургитация 1–1,5(+). Выраженная неоднородность эхогенности миокарда межжелудочковой перегородки с участками повышенной эхоплотности.

Холтеровское мониторирование: брадикардия в течение суток, средняя частота сердечных сокращений днем 64 в минуту, ночью – 49 в минуту. В дневное и ночное время отмечается постоянная форма трепетания предсердий. Паузы ритма до 1,980 мс (норма). Электромиография выявила первично-мышечный характер поражения.

Лабораторные данные: АСТ – 43,5 МЕ/мл (норма до 40 МЕ/мл); АЛТ – 49,1 МЕ/мл (норма до 45 Е/мл); ЛДГ – 615 МЕ/мл (норма до 450 МЕ/мл); КФК – 849 МЕ/мл (норма до 190 МЕ/мл); калий – 3,4 ммоль/л (норма – 3,5–5,5 МЕ/мл). В остальном – без особенностей. Проведено молекулярно-генетическое исследование: наиболее часто встречающиеся мутации гена эмерина и гена ламина не выявлены.

В связи с предполагаемым диагнозом, неэффективностью ранее предпринятых попыток назначения антиаритмических препаратов, а также выявленной гипокалиемией назначен панангин в дозе 8 таблеток в день под контролем уровня электролитов крови.

Таблица. Динамика показателей холтеровского мониторирования и эхокардиографии

Возраст, годы	Показатель							
	14	15	16	17	18	22	25	28
Среднедневная ЧСС	60	63	59	54	52	51	55	50
Паузы ритма, мс	3664	2478	1833	2190	1850	2726	1831	1755
Трепетание предсердий	–	–	+/-	+	+	+	+	+
Правое предсердие, мм	60	62	65	69	72	78	83	90
Правый желудочек, мм	17	20	21	22	23	25	27	28
Левый желудочек, размер, фракция выброса	Норма							
АВ-блокада 1–3-й степени	+	+	–	–	--	--	--	–
Желудочковые экстрасистолы, шт	2	3	2	4	8	5	7	9

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; АВ – атриовентрикулярная.

Через 3 дня отмечено восстановление синусового ритма без атриовентрикулярной блокады с частотой 73–82 в минуту. Концентрация калия в крови достигла 4,9 ммоль/л.

Диагноз: кардиомиопатия (симметричная необструктивная гипертрофия миокарда; атриомегалия); трепетание предсердий (лекарственная ремиссия); атриовентрикулярная блокада 1–2-й степени. Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса.

Рекомендовано: постепенное снижение дозы панангина до 3 таблеток в день; прием препарата в этой дозе в течение месяца; L-карнитин 600 мг в сутки длительными курсами по 3–4 мес в сочетании с коэнзимом Q₁₀ 90 мг в сутки.

За время наблюдения абсолютных показаний к имплантации электрокардиостимулятора выявлено не было (см. таблицу). Отмечались рецидивы трепетания предсердий, которые больной купировал приемом панангина, а после 18 лет самостоятельно решил отказаться от лечения.

В 19 лет проведено секвенирование гена эмерина и выявлена мутация с.187+1G>A в гемизиготном состоянии, таким образом, диагноз X-сцепленной формы миопатии Эмери–Дрейфуса генетически подтвержден. Другие члены семьи не обследованы.

Прогрессирование мышечной слабости было медленным до возраста 18 лет. В дальнейшем, со слов больного, прогрессирования не отмечено. Прогрессирование контрактур наблюдалось до 19 лет. Максимальный угол разгибания локтя 110°. Оперативное лечение контрактур не проводилось. В лабораторных показателях значимой динамики не отмечалось. Пациент закончил школу и колледж. Работает грузчиком на автоматическом погрузчике. Женат, имеет дочь.

Клинический пример 2.

Больной А. (1996 г. рождения), предъявляет жалобы на повышенную утомляемость.

Семейный анамнез отягощен по онкологическим заболеваниям, инсультам, гипертонической болезни.

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности (первая беременность у матери закончилась рождением здоровой девочки), протекавшей с токсикозом в I триместре. Роды вторые, в срок, физиологические, масса тела при рождении 3280 г, длина 50 см. Закричал сразу, перинатальный анамнез не отягощен. Раннее развитие — по возрасту; физическое развитие среднее, гармоничное.

Анамнез заболевания. Впервые нарушение ритма сердца (экстрасистолия, брадикардия) выявлено по данным ЭКГ при плановом профилактическом осмотре в школе в октябре 2007 г. в возрасте 11 лет.

Ребенок обследован в возрасте 12 лет: эхокардиография — умеренное увеличение правого и левого желудочков без нарушения сократительной способности миокарда; холтеровское мониторирование — основной ритм предсердный с частотой

43–79 в минуту, синоатриальная блокада 2-й степени, эпизоды резко выраженной брадикардии до 43–58 в минуту, предсердная экстрасистолия всего 3356 за сутки. Поставлен диагноз: синдром слабости синусового узла 2-й вариант. В комплексе лечения рекомендованы милдронат, кудесан, элькар, беллатаминал, фенибут.

В 13 лет проведена магнитно-резонансная томография сердца: выявлено асимметричное увеличение объема правого предсердия; в проекции переднего и латерального сегментов входного тракта и латерального сегмента основания правого желудочка отмечена фиброадипозная перестройка стенки с ее истончением и выбуханием контура стенки желудочка кнаружи, степень истончения — от 1 до 1,4 мм.

В возрасте 14 лет при проведении холтеровского мониторирования зарегистрирована брадикардия в среднем за сутки 48 в минуту, 498 суправентрикулярных и 2668 желудочковых экстрасистол за сутки, эпизоды ритма из атриовентрикулярного соединения, суправентрикулярного ускоренного ритма, в ночное время — 29 эпизодов асистолии от 3 до 7,2 с. Рекомендована имплантация электрокардиостимулятора. Произведена имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора (режим DDDR). При выписке рекомендован прием соталекса 80 мг в сутки, тромбоасса 50 мг в сутки. Через 4 мес аритмологом по месту жительства соталекс заменен (в связи с сохранением трепетания предсердий) на кордарон 600 мг/сут с переходом на поддерживающую дозу 200 мг/сут.

В возрасте 15 лет находился на лечении в нашем отделении. Масса 62 кг, рост 166 см. В объективном статусе: легкие псевдогипертрофия икроножных мышц и мышц предплечья, тонус мышц диффузно снижен, отмечается слабость мышц лица, гипотрофия мышц плеча; сухожильные рефлексы с рук не вызываются, с ног — резко ослаблены; ограничено сгибание головы, ригидность спины, крыловидные лопатки, сгибательные контрактуры локтевых суставов 140°, ретракция ахилловых сухожилий. Встает с пола без помощи рук, может прыгать, поднимается по лестнице без помощи перил. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца звучные, выслушивается брадиаритмия до 67 в минуту. Других изменений нет.

На ЭКГ: трепетание предсердий с нормальной частотой сокращения желудочков. На эхокардиограмме: увеличение правого предсердия и желудочка, фиброз миокарда правого желудочка, трикуспидальная регургитация 1–2-й степени. На предсердном и желудочковом электродах визуализируются образования, расцененные как тромбы. Холтеровское мониторирование: на фоне приема кордарона регистрировалась нормосистолическая форма фибрилляции предсердий, небольшой процент навязанных комплексов днем, в ночное время навязанный ритм электрокардиостимулятора.

При перепрограммировании зарегистрированы эпизоды трепетания предсердий, сверхчастой стимуляцией трепетание предсердий купировано.

Лабораторно-инструментальные показатели: активность КФК — 1127 МЕ/мл (норма до 190 МЕ/мл), ЛДГ — 652 МЕ/мл (норма до 450 МЕ/мл), АСТ — 44 МЕ/мл (норма до 40 МЕ/мл), АЛТ — 42 МЕ/мл (норма до 45 МЕ/мл); калий 4,2 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л). При электромиографии выявлен первично-мышечный характер поражения.

Диагноз: кардиомиопатия у больного прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса (X-сцепленная форма): атриомегалия, дилатация полости правого желудочка, фиброадипозная перестройка миокарда правого желудочка. Синдром слабости синусового узла (брадикардия, асистолия до 7,2 в анамнезе, периоды узлового ритма, периоды транзиторного ускоренного предсердного ритма с блокадой проведения, трепетание предсердий). Состояние после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора.

В связи с неэффективностью кордарона назначен аллапинин 50 мг/сут. С кардиопротективной целью назначен престариум, а также варфарин. Консультирован неврологом — впервые поставлен диагноз миопатии Эмери–Дрейфуса. Рекомендована плановая повторная госпитализация через 6 мес. Через неделю после выписки на ЭКГ вновь зарегистрирована постоянная форма трепетания предсердий на фоне работы электрокардиостимулятора с навязанным ритмом 45–95 в минуту.

В 15 лет проведено молекулярно-генетическое исследование гена эмерина, обнаружена мутация c.266-1_272delGCTACAA в гомизиготном состоянии. Носительство заболевания выявлено у матери, тети и двух двоюродных сестер пробанда.

Через год после имплантации электрокардиостимулятора по данным эхокардиографии тромбы на электродах уменьшились и фиброзировались. Во время госпитализации в возрасте 16 лет, учитывая отсутствие сцепки предсердно-желудочкового проведения, электрокардиостимулятор переведен из режима двухкамерной стимуляции (DD) в режим однокамерной стимуляции (VVI). Предсердный электрод отключен (рис. 2). С 15 лет не получает антиаритмической терапии. Продолжается прием варфарина и престариума.

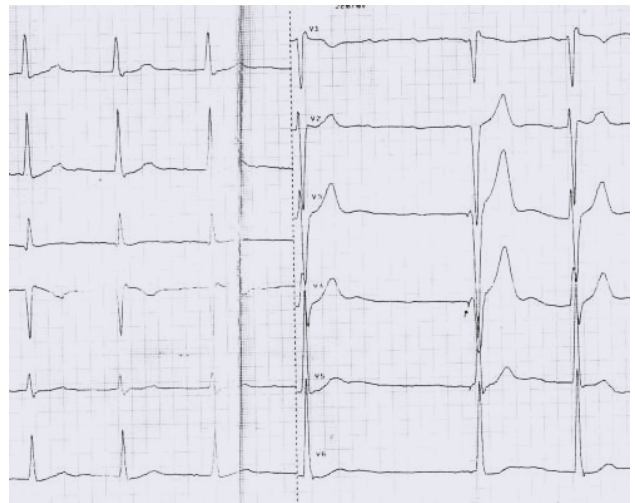


Рис. 2. Электрокардиограмма больного А. с X-сцепленной формой миопатии Эмери–Дрейфуса.

На фоне собственного ритма регистрируются единичные сокращения, навязанные электрокардиостимулятором. Низкоамплитудное трепетание предсердий можно визуализировать в правых грудных отведениях.

В 17 лет (возраст последней госпитализации) состояние оставалось стабильным. Мальчик закончил школу, учится в колледже на дневном обучении.

Заключение

Приведенные клинические примеры демонстрируют, что больной прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса может длительное время не нуждаться в имплантации электрокардиостимулятора. Больные с одинаковым диагнозом, имея сходные клинические проявления поражения скелетно-мышечной системы, могут демонстрировать разные по тяжести сердечно-сосудистые нарушения, что определяет различную тактику ведения.

Вследствие скрытого (клинически не проявляющегося) протекания жизнеугрожающих нарушений ритма больным миопатией Эмери–Дрейфуса показано обязательное кардиологическое обследование с момента постановки диагноза [13]. Необходим дифференцированный подход к имплантации электрокардиостимулятора, в связи с возможностью интраоперационных и послеоперационных осложнений (провокации аритмий, инфекционного эндокардита, тромбоэмболии и т.п.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Finsterer J., Stöllberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42; 1: 9–24.
2. Raffaele di Barletta M., Ricci E., Galluzzi G. et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1407–1412.
3. Manilal S., Recan D., Sewry C.A. et al. Mutations in Emery–Dreifuss muscular dystrophy and their effects on emerin protein expression. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 855–864.
4. Puckelwartz M., McNally E.M. Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101: 155–166.
5. Hermans M.C., Pinto Y.M., Merkies I.S. et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 8: 479–492.
6. Parmar M.S., Parmar K.S. Emery–Dreifuss humeroperoneal muscular dystrophy: cardiac manifestations. *Can J Cardiol* 2012; 28: 4: 516.
7. Wessely R., Seidl S., Schomig A. Cardiac involvement in Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Clin Genet* 2005; 67: 220–223.

8. *Ishikawa K., Mimuro M., Tanaka T.* Ventricular arrhythmia in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a lesson from an autopsy case. *Intern Med* 2011; 50: 5: 459–462.
9. *Van Berlo J.H., De Voogt W.G., Van der Kooi A.J. et al.* Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)* 2005; 83: 1: 79–83.
10. *Nigro G., Russo V., Ventriglia V.M. et al.* Early onset of cardiomyopathy and primary prevention of sudden death in X-linked Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 3: 174–177.
11. *Zaim S., Bach J., Michaels J.* Sudden death in an Emery–Dreifuss muscular dystrophy patient with an implantable defibrillator. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 4: 325–329.
12. *Golzio P.G., Chiribiri A., Gaita F.* ‘Unexpected’ sudden death avoided by implantable cardioverter defibrillator in Emery Dreifuss patient. *Europace* 2007; 9: 12: 1158–1160.
13. *Грознова О.С., Новиков П.В.* Ранняя диагностика поражения сердца при X-сцепленной форме мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 1; 27–32. (Groznova O.S., Novikov P.V. Early diagnosis of cardiac lesion in X-linked Emery-Dreifus muscular dystrophy in children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2011; 1; 27–32.)

Поступила 12.05.15

Конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия типа 2А (кальпаинопатия)

Т.И. Баранич, С.Б. Артемьева, Н.В. Клейменова, Л.А. Хавхун, Д.В. Влодавец, Д.О. Казаков, П.А. Шаталов, Е.Б. Литвинова, И.В. Шулякова, А.В. Брыдун, В.В. Глинкина, В.С. Сухоруков

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy)

T.I. Baranich, S.B. Artemyeva, N.V. Kleimenova, L.A. Khavkhun, D.V. Vlodavets, D.O. Kazakov, P.A. Shatalov, E.B. Litvinova, I.V. Shulyakova, A.V. Brydun, V.V. Glinkina, V.S. Sukhorukov

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Клиническая картина конечностно-поясной прогрессирующей мышечной дистрофии типа 2А (LGMD2A) обусловлена потерей функционально активного кальпаина-3 — специфической для скелетной мышечной ткани изоформы одного из белков семейства кальпаинов, вовлеченного в регуляцию различных тканевых процессов. Функция кальпаина-3 и патофизиологический механизм развития LGMD2A до конца не понятны. Рассматриваются особенности патогенеза, клинической картины и диагностики кальпаинопатии, а также обсуждается возможное применение трансгенов кальпаина-3 как специфической терапии данного заболевания. Представлены два клинических наблюдения.

Ключевые слова: дети, конечностно-поясные мышечные дистрофии, кальпаинопатия, LGMD2A, патогенез, терапия.

The clinical presentation of progressive limb-girdle muscular dystrophy type 2A (LGMD2A) is due to loss of functionally active calpain-3, a skeletal muscle specific isoform of one of the calpain family proteins involved in the regulation of different tissue processes. The function of calpain-3 and the pathophysiological mechanism of LGMD2A are still not fully understood. The article discusses the features of the pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis of LGMD2A and the possible administration of calpain-3 transgenes as a specific therapy for this disease. Two clinical cases of patients with this condition are given.

Key words: children, limb-girdle muscular dystrophies, calpainopathy, LGMD2A, pathogenesis, therapy.

Конечностно-поясные мышечные дистрофии — генетически гетерогенная группа нервно-мышечных расстройств с изолированным или преимущественным поражением плечевого и тазового поясов. В настоящее время известно, по крайней мере, более двадцати различных форм конечностно-поясной мышечной дистрофии (LGMD) — 7 ауто-сомно-доминантных и 14 ауто-сомно-рецессивных

форм. [1]. Хотя различные формы имеют некоторые характерные фенотипические признаки, дифференциальная диагностика нередко бывает затруднена ввиду их схожего клинического течения. Наиболее распространенной формой LGMD во многих европейских странах [1], а также в Бразилии [1, 2], является конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 2А (LGMD2A).

LGMD2A — ауто-сомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное гомозиготной или компаундной гетерозиготной мутацией в гене *CAPN3*, кодирующем протеолитический фермент кальпаин-3 («кальпаинопатия»), и характеризующееся симметричной прогрессирующей слабостью проксимальных мышц, а также атрофией, которая обычно начинается с мускулатуры тазового пояса. Клинические проявления отличаются большой вариабельностью: от тяжелых форм с дебютом в первой декаде жизни и быстрым прогрессированием до легких форм заболевания с поздним началом и относительно медленным течением [3, 4]. Имеется специфический паттерн мышц, вовлеченных в патологический процесс: отмечается преимущественная слабость сгибателей локтевого сустава, аддукторов бедра, сгибателей и разгибателей бедра, а также сгибателей коленного сустава. Частым симптомом заболевания является атрофия лопаточных мышц, приводящая к формированию симметричных крыловидных (выступающих)

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:69–74

Адрес для корреспонденции: Баранич Татьяна Ивановна — асп. каф. гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Глинкина Валерия Владимировна — д.м.н., проф., зав. той же каф.
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Клейменова Нина Васильевна — к.м.н., в.н.с. той же лаборатории

Шаталов Петр Алексеевич — к.б.н., н.с. той же лаборатории

Брыдун Анатолий Васильевич — к.м.н., ст.н.с. той же лаборатории

Артемьева Светлана Брониславовна — к.м.н., зав. психоневрологическим отделением №2 того же учреждения

Литвинова Елена Борисовна — к.м.н., врач того же отделения

Шулякова Ирина Валерьевна — к.м.н., врач того же отделения

Хавхун Любовь Андреевна — к.м.н., врач высшей категории, врач психоневрологического отделения №1 того же учреждения

Влодавец Дмитрий Владимирович — к.м.н., ст.н.с. отдела психоневрологии и эпидемиологии того же учреждения

Казаков Д.О. — сотрудник того же отдела

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

лопаток. Следует отметить, что при кальпаинопатии сердечная и лицевые мышцы не затрагиваются [5]. Однако появились данные о том, что LGMD2A может быть осложнена дисфункцией проводящей системы сердца [6]. Уровень креатинфосфокиназы сыворотки, как правило, значительно повышен.

В настоящей статье мы предлагаем два клинических наблюдения больных с кальпаинопатией, особенностью которых является наличие нарушений сердечно-сосудистой системы.

Наблюдение 1. Анастасия, 15 лет, наблюдается с 9 лет в отделении психоневрологии-2 с диагнозом: прогрессирующая мышечная дистрофия, конечностно-поясная форма — кальпаинопатия (код по МКБ G 71.0), парциальный ЭКГ-феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта (без приступов пароксизмальной тахикардии).

Из анамнеза жизни известно, что девочка от третьей беременности, протекавшей без особенностей, родов в срок путем планового кесарева сечения. При рождении масса тела 3300 г, длина тела 51 см, оценка по шкале Апгар 76. Раннее развитие соответствовало возрасту. Самостоятельно начала ходить позднее 1 года 3 мес. Основное ухудшение состояния с 13 лет: прогрессировали изменения суставов и походки, появилась выраженная мышечная слабость; проведена биопсия мышечной ткани, показавшая выраженные признаки мышечной дистрофии. В возрасте 15 лет поступила в отделение повторно для проведения курса восстановительного лечения.

При неврологическом осмотре отмечалось ограничение пассивных и активных движений, контрактуры голеностопных суставов, ульнарная девиация локтевых суставов. Мышечная сила была снижена до 4 баллов дистально и до 3 баллов в проксимальных отделах. Самостоятельно из положения сидя встать не могла, только с помощью предмета опоры. Использовала миопатические приемы. Подъем по лестнице был возможен лишь с выраженным затруднением: только наступая на каждую ступеньку и подтягивая себя руками за перила. Тонус мышц был снижен. Сухожильные рефлексы с рук значительно снижены, коленные рефлексы не вызывались, ахилловы рефлексы живые, D=S. Кожные периостальные рефлексы физиологичные. Не могла ходить на носках и на пятках, прыгать на одной и на двух ногах. Трофические расстройства, нарушения координации и чувствительности не были выявлены. Психомоторное и речевое развитие соответствовало возрастной норме.

В клиническом анализе крови был повышен показатель эозинофилов (6%). В биохимическом анализе крови отмечен повышенный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) — 73 МЕ/л при норме 0—40 МЕ/л; аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 69 МЕ/л при норме 0—45 МЕ/л; креатинфосфокиназы (КФК) — 3255 Е/л при норме 15—190 Е/л; лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 649 Е/л при норме 0—450 Ед/л.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были обнаружены реактивные изменения печени, диффузные изменения поджелудочной железы, расширение чашечек левой почки, а также правосторонний нефроптоз.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) показала наибольшую заинтересованность следующих мышц бедра: *m. Biceps femoris*, *m. Semimembranosus*, *m. Semitendinosus*, *m. Adductores*. МРТ мышц голени — наибольшая заинтересованность *m. Soleus* и *m. Gastrocnemius caput mediale*.

При проведении мышечной биопсии обнаружены неспецифические морфологические изменения мышечной ткани, соответствующей мышечной дистрофии. При иммуногистохимическом анализе выявлено сниженное содержание дисферлина. Выявление кальпаина-3 не проводилось.

Консультация окулиста: сходящееся постоянное, монолатеральное косоглазие; ОД миопия слабой степени; ОС гиперметропия слабой степени, амблиопия слабой степени. Консультация кардиолога: парциальный ЭКГ-феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта (без приступов пароксизмальной тахикардии).

На основании данных анамнеза, проведенных обследований, биопсии мышечной ткани, изменений на МРТ мышц и клинической картины заболевания ребенку поставлен диагноз: конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия, тип 2А (кальпаинопатия). Диагноз подтвержден методом молекулярно-генетического анализа: обнаружены мутации с.550delA и с. 598_612del в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *CAPN3*.

Наблюдение 2. Дмитрий, 15 лет, наблюдавшийся в отделении психоневрологии-1 с диагнозом прогрессирующей мышечной дистрофии, конечностно-поясной формы — кальпаинопатия (код по МКБ G 71.0). Мальчик впервые поступил в НИКИ педиатрии с жалобами на прогрессирующее ухудшение походки, частые падения при ходьбе, мышечную слабость, быструю утомляемость от физической нагрузки, затруднения при подъеме/спуске по ступенькам.

Из анамнеза жизни: ребенок от третьей беременности, протекавшей благоприятно, от первых родов в срок. Масса тела при рождении 3200 г, длина 54 см. К груди приложен в 1-е сутки после родов. Грудное вскармливание до 1 года. Раннее двигательное развитие протекало по возрасту: голову держит с 3 мес жизни, сидит с 6 мес жизни, ходит с 10 мес жизни, фразовая речь с 2 лет, зубы появились в возрасте 6 мес.

Болен с 12 лет, когда появилась слабость, стал быстро уставать, с трудом подниматься по ступенькам, появились замедленные движения, нарушение походки, контрактуры в голеностопных суставах. Обследован по месту жительства: КФК — 7000 Е/л, поставлен диагноз прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. При повторном обследовании в 14 лет: КФК — 37069 Е/л. С 14 лет заболевание не прогрессировало.

При МРТ головного мозга патологии не выявлено. В возрасте 12 лет проведена ДНК-диагностика, проанализированы 19 экзонов гена дистрофина. Делеция не обнаружена, что не исключало поставленный клинический диагноз. При проведении игольчатой миографии (в возрасте 12 и 13 лет) выявлено первично-мышечное поражение с отрицательной динамикой.

При поступлении состояние ребенка по основному заболеванию средней степени тяжести — тяжелое. При неврологическом осмотре отмечалась походка по типу «утиной», при ходьбе опирался на пальцы, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, «крыловидные» лопатки, «полая» стопа с обеих сторон. При вставании с пола, подъеме по лестнице применял миопатические приемы. Отмечались псевдогипертрофии икроножных мышц. Пассивные и активные движения в голеностопных суставах были ограничены за счет контрактур. Мышечная сила снижена: в руках до 3 баллов, в ногах до 2 баллов. Тонус мышц снижен диффузно. Сухожильные рефлексы не вызывались. Нарушения чувствительности не выявлены. Психоречевое развитие соответствовало возрасту. Наблюдалось косоглазие — альтернирующее приведение OS.

В биохимическом анализе повышены показатели АСТ (81 МЕ/л), АЛТ (67 МЕ/л), КФК (14 082 Е/л) и ЛДГ (605 Е/л).

На ЭКГ обнаружена синусовая тахикардия 103–97 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Консультация кардиолога: синусовая тахикардия.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были обнаружены гепатомегалия; увеличение и диффузные изменения поджелудочной железы; недостаточно четкая дифференцировка паренхимы почек. Проведенная R-денситометрия не выявила диффузного остеопороза, а R-денситометрия позвоночника исключила остеопороз поясничного отдела позвоночника.

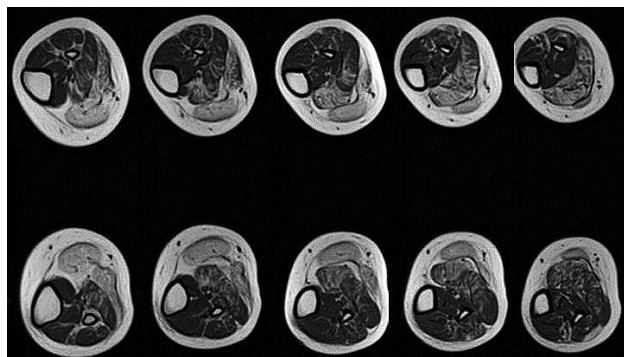


Рис. 1. МРТ-изображение (Т1ВИ) бедра больного Д. с конечностно-поясной мышечной дистрофией типа 2А. Отмечается тотальное поражение задней группы мышц бедра (*m. Adductores*, *m. Semimembranosus*, *m. Semitendinosus*, *m. Biceps femoris*) при относительной сохранности передней группы мышц, которая поражена диффузно.

При МРТ мышц в Т1 взвешенном изображении (Т1ВИ) отмечено тотальное поражение задней группы мышц бедра: *m. Adductores*, *m. Semimembranosus*, *m. Semitendinosus*, *m. Biceps femoris*, при относительной сохранности передней группы мышц, которая поражена диффузно (рис. 1). МРТ мышц голени выявила выраженное поражение *m. Soleus* и *m. Gastrocnemius caput mediale* (рис. 2). Обозначенный паттерн поражения мышц на голени в сочетании с вовлечением задней группы мышц бедра является патогномоничным для кальпаинопатии [7].

Морфологический анализ биоптата скелетной мышечной ткани выявил слабовыраженную картину мышечной дистрофии, о которой свидетельствовали патологические изменения со стороны соединительнотканых оболочек, форма и размеры мионов, размеры и распределение мышечных ядер, а также характер исчерченности. Были отмечены отдельные мышечные волокна с локальными воспалительными инфильтратами, в клеточном составе которых преобладали лимфоциты и эозинофилы (рис. 3). Иммуногистохимический анализ определил значительное снижение концентрации кальпаина-3 (рис. 4).

На основании данных анамнеза, проведенных обследований, биопсии мышечной ткани, изменений на МРТ и клинической картины заболевания ребенку поставлен диагноз: конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия, тип 2А (кальпаинопатия).

Обсуждение

Вышеописанные клинические картины LGMD2A обусловлены потерей функционально активного кальпаина-3 — специфической для скелетной мышечной ткани изоформы одного из белков семейства кальпаинов. Кальпаины представляют собой Ca^{2+} -активируемые цистеиновые протеолитические ферменты, вовлеченные в регуляцию различных тканевых процессов, таких как клеточная пролиферация

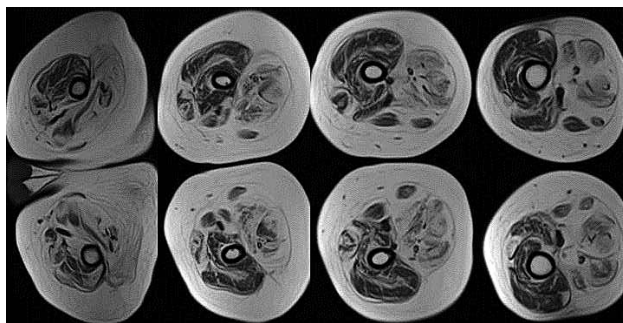


Рис. 2. МРТ-изображение (Т1ВИ) голени у больного Д. с конечностно-поясной мышечной дистрофией типа 2А. Отмечается выраженное поражение *m. Soleus* и *m. Gastrocnemius caput mediale* (медиальной головки икроножной мышцы).

и дифференциация, клеточный цикл, апоптоз, процесс слияния клеточных мембран, активация тромбоцитов и сигнальная трансдукция [8]. На сегодняшний день обнаружено около 460 патогенных мутаций, охватывающих практически весь ген кальпаина-3 (*CAPN3*) [9].

Функция кальпаина-3 и патофизиологический механизм развития LGMD2A до конца не понятны, несмотря на многочисленные доказательства роли кальпаина-3 в ремоделировании поврежденного цитоскелета [10, 11]. Несколько исследований показали, что дефицит кальпаина-3 приводит к образованию дефектных саркомеров, нарушению сократительной способности мышц и потери мышечных волокон [10, 12].

Интересна роль кальпаинов в процессе опухолеобразования. W. Schmidt и соавт. [13] продемонстрировали возможность развития у мышиных моделей LGMD2A опухолей, ассоциированных со скелетной мышечной тканью и представляющих собой саркомы, которые характеризуются глубокой геномной нестабильностью (повреждение ДНК, рекуррентные мутации в онкогенах и aberrантное число копий хромосом). Также было доказано наличие данных aberrаций, ассоциированных с опухолевым ростом, в дистрофических мышцах мышей, нокаутированных по гену кальпаина-3, до образования видимых сарком. Кроме того, соответствующие геномные повреждения были обнаружены в скелетных мышцах у пациентов с мышечными дистрофиями. Вероятно, возникновение описанных в клиническом наблюдении двух отдельных мышечных волокон с локальными воспалительными инфильтратами может объясняться этим же механизмом.

Биопсия скелетных мышц при кальпаинопатии обычно демонстрирует дистрофические изменения разной степени выраженности [2]. A. Nadaj-Pakleza и соавт. [1] провели гистопатологическое исследование мышечных биоптатов больных с различными

мутациями в гене *CAPN3*. Во всех биоптатах были отмечены характерные особенности мышечной дистрофии, такие как некроз волокон, регенерация, изменения размера волокон и фиброз. При гистоферментохимическом выявлении активности митохондриальных ферментов часто наблюдались лобулярные волокна, представляющие собой группу мелких беспорядочно разбросанных мышечных волокон с саркоплазматическими сетчатыми скоплениями, однако наиболее часто они определялись в биоптатах пациентов с мутацией c550delA в гене *CAPN3*.

Еще совсем недавно одним из специфических патофизиологических компонентов кальпаинопатии считался эозинофильный миозит, характеризующийся инфильтрацией скелетной мышечной ткани эозинофилами в сочетании с эозинофилией периферической крови и/или костного мозга. Отметим, что в приведен-

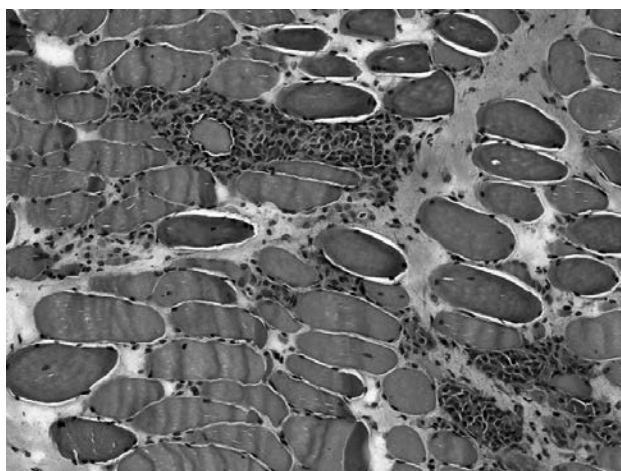


Рис. 3. Морфологическая картина биоптата скелетной мышечной ткани больного Д.

Слабо выраженная дистрофия мышечной ткани. Локусы воспалительной инфильтрации, в клеточном составе которых преобладают лимфоциты и эозинофилы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

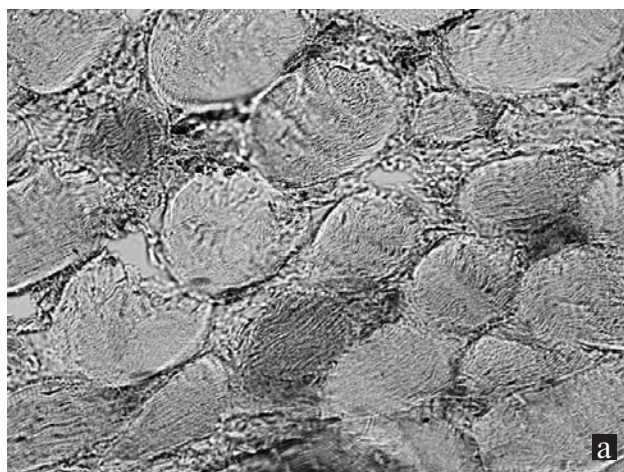


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование биоптата скелетной мышечной ткани больного Д. $\times 400$.

а — нарушение распределения кальпаина-3 в скелетной мышце больного Д.;

б — нормальное распределение кальпаина-3 в скелетной мышце пациента с центрально-ядерной миопатией.

ном наблюдении 1 показатель эозинофилов в клиническом анализе крови был повышен до 6%; а при анализе мышечного биоптата (клиническое наблюдение 2) также обратили на себя внимание локальные воспалительные инфильтраты, в клеточном составе которых преобладали лимфоциты и эозинофилы. Однако после того как эозинофильный миозит был описан при LGMD2C, мышечной дистрофии Беккера и воспалительных миопатиях [14–16], возникло предположение, что эозинофилопосредованное повреждение мышечных волокон может наблюдаться при большем спектре миопатий, чем считалось ранее. Исследование Т. Schröder показало, что число эозинофилов/мм² в скелетной мышечной ткани, значительно повышенное при LGMD2A, полимиозите, дерматомиозите и спорадическом миозите с тельцами включения по сравнению со здоровыми скелетными мышцами, тем не менее существенно не превышает данный показатель при других исследуемых миопатиях (LGMD2B, LGMD2L, лицелопатчно-плечевая мышечная дистрофия и дистрофинопатия). Корреляции между количеством эозинофилов/мм² и возрастом пациента, а также продолжительностью заболевания выявлено не было. Примечательно, что степень выраженности деструктивных, фиброзных и воспалительных изменений не различалась в мышечных биоптатах с высоким и низким содержанием эозинофилов [17]. Очевидно, с полной уверенностью можно утверждать лишь то, что эозинофильная инфильтрация не является признаком здоровой скелетной мышцы.

Для компенсации продолжающейся мышечной дегенерации мышечные волокна должны регенерировать. Предполагается, что кальпаину-3 принадлежит ведущая роль в регенерации сократительных элементов мышцы. Также отмечено, что полное отсутствие функциональной активности кальпаина-3 приводит к наиболее тяжелому истощению мышц вследствие регенераторной несостоятельности [9]. S. Hauerslev и соавт. обследовали 22 пациентов с LGMD2A с дефицитом кальпаина-3, 5 пациентов с LGMD2I вторичным снижением уровня кальпаина-3 и 5 пациентов с мышечной дистрофией Беккера (BMD) и нормальными показателями кальпаина-3. Установлено, что мышечная регенерация значительно снижена у пациентов с LGMD2A при тяжелом течении заболевания по сравнению с пациентами с LGMD2I и BMD, имеющими аналогичную тяжесть заболеваний. Число так называемых «мутовчатых» («whorled fibers») волокон, являющихся признаком аномальной регенерации, было значительно выше у больных с полным отсутствием кальпаина-3, чем у больных с остаточным его количеством [9]. Эти данные согласуются с результатами экспериментального исследования мышей, нокаутированных по гену кальпаина-3 и демонстрирующих снижение уровня тяжелых цепей эмбрионального миозина и аномальную организацию саркомера [10]. Кроме того, показано, что конкретное расположение мутантного ло-

куса в гене *CAPN3* не влияет на процесс регенерации. Таким образом, только наличие полноценного функционально активного кальпаина-3 является необходимым условием для адекватного восстановления мышц. Из этого следует, что патогенез LGMD2A может быть связан с дефицитом регенерации поврежденных мышечных волокон, что объясняет вышеописанные клинические проявления данного заболевания.

С другой стороны, в скелетных мышцах, дефицитных по кальпаину-3, обнаружены нарушения ультраструктуры, распределения и функции митохондрий, ведущие к оксидативному стрессу и энергетическому дефициту, который в свою очередь обуславливает вторичную митохондриальную пролиферацию. Возможным объяснением митохондриальных нарушений при LGMD2A является накопление субстратов кальпаина-3 в мышцах и образование нерастворимых белковых агрегатов, что приводит к увеличению цитотоксичности и может повлиять на митохондриальный гомеостаз [18]. Эти данные согласуются с концепцией того, что идентификация RRF («рваные» красные волокна — мозаично разбросанные скелетно-мышечные волокна с аномальными скоплениями митохондрий под сарколеммой и между фибриллами) в мышечных биоптатах не является патогномоничным признаком первичной митохондриальной патологии, и даже СОХ-отрицательные мышечные волокна (индикатор дефицита цитохром С-оксидазы — необходимого компонента дыхательной цепи митохондрий) могут встречаться как вторичные изменения при ряде нервно-мышечных заболеваний, в том числе при кальпаинопатии [2].

В ходе разработки *CAPN3* трансгенов с целью применения в терапии кальпаинопатии установлено, что у мышей внутривенное введение кальпаин-3-экспрессирующего вектора, ведущее к резкому повышению концентрации кальпаина-3 в мышечной ткани, приводит к летальному исходу. Последующее патологоанатомическое исследование выявило большие зоны фиброза в сердце, что, по-видимому, связано с неконтролируемой протеолитической активностью кальпаина-3. Для нейтрализации этой токсичности были разработаны новые аденоассоциированные вирусные векторы, экспрессия которых ограничивалась скелетными мышцами, что позволило нивелировать симптомы дефицита кальпаина-3 при отсутствии кардиотоксичности [5].

Интересно, что ни в одном из проведенных экспериментов в скелетных мышцах не было отмечено признаков токсичности, связанной с трансгенной экспрессией кальпаина-3. Помимо этого, трансгенные мышечные модели с избыточной экспрессией кальпаина-3 не демонстрировали повреждения скелетных мышц, несмотря на увеличение экспрессии в 25–60 раз [19]. Эти наблюдения свидетельствуют о высокой буферной емкости скелетной мышечной ткани по отношению к протеолитической активности кальпаина-3, что может быть обусловлено ингиби-

рующим действием титина, гигантского саркомерно-го белка, имеющего несколько участков связывания кальпаина-3 [20–22]. Эти результаты представляют собой шаг вперед в направлении использования *CAPN3* трансгенов в качестве терапевтического средства у больных с LGMD2A.

Точная дифференциальная диагностика конечностно-поясной мышечной дистрофии имеет значе-

ние для генетического консультирования, прогноза, и, что особенно важно, для правильного решения вопроса о необходимости сердечной и респираторной поддержки пациента. Возможно, в будущем, с развитием стратегий и технологии замещения дефектных генов появится возможность предоставить специфическую генетическую терапию для каждой из форм конечностно-поясной мышечной дистрофии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Nadaj-Pakleza A.A., Dorobek M., Nestorowicz K. et al.* Muscle pathology in 31 patients with calpain 3 gene mutations. *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47: 3: 214–222.
2. *Cotta A., Carvalho E., da-Cunha-Júnior A.L. et al.* Common recessive limb girdle muscular dystrophies differential diagnosis: why and how? *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72: 9: 721–734.
3. *Angelini C., Nardetto L., Borsato C. et al.* The clinical course of calpainopathy (LGMD2A) and dysferlinopathy (LGMD2B). *Neurol Res* 2010; 32: 41–46.
4. *Fanin M., Nascimbeni A.C., Fulizio L. et al.* Loss of calpain-3 autocatalytic activity in LGMD2A patients with normal protein expression. *Am J Pathol* 2003; 163: 1929–1936.
5. *Roudaut C., Le Roy F., Suel L. et al.* Restriction of calpain3 expression to the skeletal muscle prevents cardiac toxicity and corrects pathology in a murine model of limb-girdle muscular dystrophy. *Circulation* 2013; 128: 10: 1094–1104.
6. *Hashiguchi S., Adachi K., Inui T. et al.* A clinicopathological investigation of two autopsy cases of calpainopathy (LGMD2A). *Brain Nerve* 2014; 66: 9: 1097–1102.
7. *Влодавец Д.В., Казаков Д.О.* Диагностические возможности МРТ мышц при нервно-мышечных заболеваниях. *Неврол журн* 2014; 19: 3: 4–12. (Vlodavets D.V., Kazakov D.O. The diagnostic potential of muscle MRI in neuromuscular diseases. *Nevrol zhurn* 2014; 19: 3: 4–12).
8. *Suzuki K., Hata S., Kawabata Y., Sorimachi H.* Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes* 2004; 53: Suppl 1: 12–18.
9. *Hauerslev S., Sveen M.L., Duno M. et al.* Calpain 3 is important for muscle regeneration: evidence from patients with limb girdle muscular dystrophies. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 43.
10. *Kramerova I., Kudryashova E., Tidball J.G., Spencer M.J.* Null mutation of calpain 3 (p94) in mice causes abnormal sarcomere formation in vivo and in vitro. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1373–1388.
11. *Ojima K., Kawabata Y., Nakao H. et al.* Dynamic distribution of muscle-specific calpain in mice has a key role in physical-stress adaptation and is impaired in muscular dystrophy. *J Clin Invest* 2010; 120: 2672–2683.
12. *Baghdiguian S., Martin M., Richard I. et al.* Calpain 3 deficiency is associated with myonuclear apoptosis and profound perturbation of the IkappaB alpha/NF-kappaB pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Nat Med* 1999; 5: 503–511.
13. *Schmidt W.M., Uddin M.H., Dysek S. et al.* DNA Damage, Somatic Aneuploidy, and Malignant Sarcoma Susceptibility in Muscular Dystrophies. *PLoS Genet* 2011; 7: 4: e1002042.
14. *Baumeister S.K., Todorovic S., Mili-Rasi V. et al.* Eosinophilic myositis as presenting symptom in gamma-sarcoglycanopathy. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 167–171.
15. *Weinstock A., Green C., Cohen B.H. et al.* Becker muscular dystrophy presenting as eosinophilic inflammatory myopathy in an infant. *J Child Neurol* 1997; 12: 146–147.
16. *Cantarini L., Volpi N., Carbotti P. et al.* Eosinophilia-associated muscle disorders: an immunohistological study with tissue localization of major basic protein in distinct clinicopathological forms. *J Clin Pathol* 2009; 62: 442–447.
17. *Schröder T., Fuchss J., Schneider I. et al.* Eosinophils in hereditary and inflammatory myopathies. *Acta Myol* 2013; 32: 3: 148–153.
18. *Kramerova I., Kudryashova E., Wu B. et al.* Mitochondrial abnormalities, energy deficit and oxidative stress are features of calpain 3 deficiency in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 17: 3194–3205.
19. *Spencer M.J., Guyon J.R., Sorimachi H. et al.* Stable expression of calpain 3 from a muscle transgene in vivo: immature muscle in transgenic mice suggests a role for calpain 3 in muscle maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8874–8879.
20. *Hayashi C., Ono Y., Doi N. et al.* Multiple molecular interactions implicate the connectin/titin N2A region as a modulating scaffold for p94/calpain 3 activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 2008; 283: 14801–14814.
21. *Duguez S., Bartoli M., Richard I.* Calpain 3: a key regulator of the sarcomere? *FEBS J* 2006; 273: 3427–3436.
22. *Beckmann J.S., Spencer M.* Calpain 3, the “gatekeeper” of proper sarcomere assembly, turnover and maintenance. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 913–921.

Поступила 26.05.15

Лизосом-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия (болезнь Данона) у двух сибсов

И.В. Леонтьева, Д.А. Царегородцев

ОСП «Научно-исследовательский институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ГБОУ ВПО «Первый медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва

Lysosome-associated hypertrophic cardiomyopathy (Danon's disease) in two siblings

I.V. Leontyeva, D.A. Tsaregorodtsev

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow

Представлено клиническое наблюдение двух сибсов с болезнью Данона (лизосом-ассоциированной кардиомиопатией), верифицированной по данным генетического обследования. Поражение сердца при болезни Данона имеет фенотипическое сходство с первичными формами гипертрофической кардиомиопатии, в связи с чем правильная этиология заболевания долгое время оставалась неустановленной. Наличие лабораторных маркеров в виде резкого повышения уровня трансаминаз, креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы явилось основанием для подозрения на метаболический генез заболевания. У двух сибсов с одинаковой мутацией гена *LAMP2* отмечено разное клиническое течение: в первом случае — более тяжелое течение кардиомиопатии с экстремальной выраженностью гипертрофии миокарда, электрической нестабильностью миокарда, отставанием в умственном развитии, во втором случае — более благоприятное течение, хотя динамическое наблюдение в течение 2 лет также выявило отрицательную динамику. С целью профилактики внезапной сердечной смерти была выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора и продолжена постоянная терапия бета-адреноблокаторами. Особенностью наблюдений явилось отсутствие симптомов скелетной миопатии, умеренная выраженность умственной отсталости только у старшего брата, отсутствие данных о наличии дополнительного предсердно-желудочкового сообщения, несмотря на ЭКГ-проявления синдрома WPW.

Ключевые слова: дети, болезнь Данона, гипертрофическая кардиомиопатия, лизосом-ассоциированный мембранный протеин.

The paper presents a clinical observation of two siblings with Danon's disease (lysosome-associated cardiomyopathy) verified by genetic examination. Heart lesion in Danon's disease bears a phenotypic similarity to the primary forms of hypertrophic cardiomyopathy; in this connection the correct etiology of the disease has remained long unestablished. The presence of laboratory markers as the significantly raised levels of transaminases, creatine phosphokinase, and lactate dehydrogenase was as a guide for suspecting the metabolic origin of the disease. Two siblings with a similar *LAMP2* gene mutation were observed to have a different clinical course: a severer clinical course of cardiomyopathy with extreme myocardial hypertrophy, myocardial electric instability, and mental development retardation in one case and a more favorable course in the other; although a 2-year follow-up also revealed negative changes. For the prevention of sudden cardiac death, a cardioverter defibrillator was implanted and continuous therapy with β -adrenoblockers was performed. The specific feature of the cases was no symptoms of skeletal myopathy, moderate mental retardation only in the elder brother, no evidence of an accessory atrioventricular junction despite the fact that there were ECG manifestations of Wolff-Parkinson-White syndrome.

Key words: children, Danon's disease, hypertrophic cardiomyopathy, lysosome-associated membrane protein.

Гипертрофическая кардиомиопатия — гетерогенное генетически обусловленное тяжелое заболевание сердечной мышцы, ассоциирующееся с высоким риском внезапной сердечной смерти [1, 2]. Первичная форма заболевания возникает вследствие мутаций генов, кодирующих белки сердечного саркомера. Мутации генов белков несаркомерного комплекса являются причиной метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, при этом продукты нару-

шенного метаболизма откладываются в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов [2, 3].

Одна из метаболических форм заболевания, вызванная мутацией гена лизосом-ассоциированного мембранного протеина 2 (*LAMP2*), впервые была описана М. Данон в 1981 г. [4]. Наследование X-сцепленное, доминантное. Клинические проявления характеризуются типичной триадой: кардиомиопатией, скелетной миопатией и отставанием в умственном развитии [5–10].

Гипертрофическая кардиомиопатия часто бывает основным клиническим проявлением болезни Данона [6–8]. Тяжесть клинического течения вариабельна: от асимптоматического до тяжелого, обусловленного прогрессирующей сердечной недостаточностью [6–10]. Данные эхокардиография выявляют концентрическую гипертрофию левого желудочка в сочетании с выраженной систолической дисфункцией. Особенностью является экстремально выраженная

© И.В. Леонтьева, Д.А. Царегородцев, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:75–81

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н. проф., гл.н.с. отдела кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Царегородцев Дмитрий Александрович — к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого медицинского университета им. И.М. Сеченова

119992 Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

гипертрофия, при этом толщина стенок левого желудочка колеблется от 29 до 65 мм [3, 5–7, 11–14]. В динамике часто развивается расширение полости левого желудочка на фоне выраженной систолической дисфункции, при этом фракция выброса варьирует от 20 до 35 % [7, 10]. Возможно сочетание гипертрофии миокарда с участками некомпактного миокарда [10].

Основными жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с болезнью Данона являются сердцебиение и эпизоды потери сознания. По данным ЭКГ, у большинства пациентов регистрируется синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) [6–8, 13]. Дополнительные предсердно-желудочковые сообщения являются субстратом для возникновения нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии, которая может трансформироваться в фибрилляцию предсердий, в ряде случаев рефрактерную к медикаментозной терапии, что может привести к внезапной сердечной смерти [7, 8, 13]. Синкопальные состояния носят аритмогенный генез.

Мышечные изменения служат одной из частых составляющих болезни Данона [4, 7, 8]. Когнитивные изменения являются характерной особенностью заболевания, хотя их выраженность у ряда больных минимальна [9]. Офтальмологические нарушения характеризуются периферической депигментацией сетчатки [7]. Отклонения в лабораторных показателях при болезни Данона неспецифичны и отражают повреждение кардиомиоцитов вследствие массивной гипертрофии и ишемии: умеренное повышение уровня тропонина I, лактатдегидрогеназы. Миопатический синдром сопровождается повышением уровня креатинкиназы в 2–3 раза по сравнению с нормой, проявлениями цитолиза гепатоцитов: повышением уровня трансаминаз [6, 11].

Существуют значительные различия в выраженности симптомов и времени дебюта заболевания у мужчин и женщин [6, 14]. У мужчин гипертрофическая кардиомиопатия возникает уже в детском возрасте. Заболевание может протекать асимптоматично до подросткового возраста, затем наступает фаза быстрого развития симптоматики и прогрессирования заболевания с высокой смертностью, возникающей внезапно на фоне желудочковой тахикардии или вследствие прогрессирования сердечной недостаточности [6, 7, 13, 14]. У женщин поражение сердца возникает на 15 лет позже и протекает более благоприятно, чаще выявляется дилатационная кардиомиопатия [6, 8, 11].

Учитывая единичные описания болезни Данона в отечественной литературе [5, 16], представляем наблюдения двух sibсов. Диагноз верифицирован по данным генетического обследования.

Пациент Валерий Ф., 16 лет, от четвертой беременности, вторых родов. Мать умерла внезапно в возрасте 40 лет от заболевания сердца (дилатационная кардиомиопатия), сведения о состоянии здоровья

отца отсутствуют. Пробанд имеет двух братьев и двух сестер. У старшего брата выявлено заболевание сердца, предположительно гипертрофическая кардиомиопатия, от обследования отказался. О состоянии здоровья сестер данных нет.

С 10 лет ребенок состоит на учете с диагнозом: олигофрения в степени легкой дебилности. Изменения в сердце выявлены в 15 лет на плановом медосмотре, когда по данным ЭКГ зарегистрированы признаки гипертрофии левого желудочка и предсердий, нарушения процесса реполяризации (*ST–T* изменения), феномен WPW (укорочение интервала *P–Q*, дельта-волна). По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) установлена симметричная гипертрофия левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки 30 мм, толщина задней стенки левого желудочка 31 мм. Размеры полости левого желудочка не были изменены: конечный диастолический размер левого желудочка – 34 мм; систолическая функция левого желудочка в пределах нормы (фракция выброса 65%), недостаточность митрального клапана первой степени. Назначены бета-блокаторы. Самочувствие оставалось нормальным.

Через год впервые возник приступ резких болей в области сердца при физической нагрузке, купировался самостоятельно. ЭКГ в момент приступа не зарегистрирована. В дальнейшем жалоб не предъявлял. С диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия, обструктивная форма, феномен WPW ребенок в возрасте 16 лет был госпитализирован в отделение патологии сердечно-сосудистой системы НИКИ педиатрии.

При поступлении жалоб не предъявлял, физические нагрузки переносит удовлетворительно. Интеллект несколько снижен. Физическое развитие среднее, гармоничное (масса тела 64,5 кг, длина 175 см). Кожные покровы чистые, пастозности, отеков нет. Осанка не нарушена. Мышечный тонус не изменен, признаков скелетной миопатии не выявлено. В легких дыхание везикулярное, частота дыхания 18 в минуту. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в положении лежа 60 в минуту, стоя 80 в минуту, артериальное давление 119/66 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, границы сердца несколько расширены влево, систолический шум по левому краю грудины, усиливающийся при увеличении ЧСС. Симптомы сердечной недостаточности отсутствуют. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, стул нормальный.

ЭКГ (рис. 1): ритм синусовый. Признаки гипертрофии с выраженными изменениями процессов реполяризации в миокарде (гигантские отрицательные зубцы *T* в I, II, III, aVF, $V_3–V_6$, депрессия сегмента *ST* от 1,6 до 12 мм в отведениях I, II, III, aVF $V_3–V_6$, непостоянная дельта волна *P–R* интервал 0,10 (феномен WPW?). Вторичное удлинение интервала *Q–T* ($QTc = 531$ мс).

При мониторингировании ЭКГ по Холтеру в течение суток ритм синусовый, с тенденцией к брадикардии. Среднесуточная ЧСС – 66 в минуту (норма

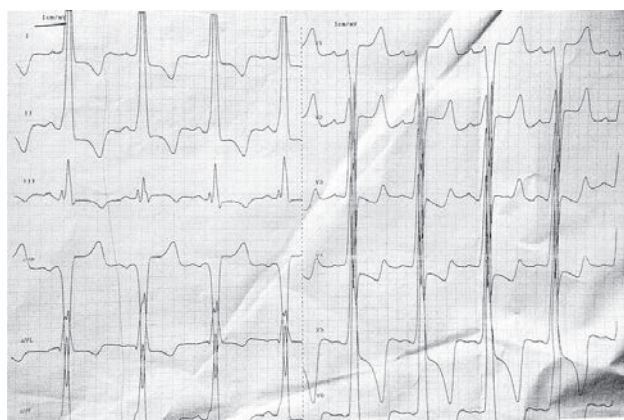


Рис. 1. ЭКГ больного Ф., 16 лет.

Тенденция к брадикардии (ЧСС в положении пациента лежа 60 в минуту). PQ 0,106 мс. Электрическая ось сердца — отклонена влево. Нарушения внутрижелудочкового проведения, транзитронная дельта-волна (синдром WPW?). Признаки гипертрофии левого желудочка, выраженные нарушения процессов реполяризации.

70–79 в минуту). ЧСС днем средняя — 70 в минуту (норма 77–88 в минуту). ЧСС ночью средняя — 60 в минуту (норма 54–64 в минуту). Максимальная ЧСС — 108 в минуту (P на T) зарегистрирована на фоне синусового ритма в дневное время (физическая нагрузка). Минимальная ЧСС — 41 в минуту зарегистрирована на фоне синусового ритма во время ночного сна. Отмечаются эпизоды предвозбуждения желудочков (дельта-волна). Циркадный индекс 1,2 (норма 1,24–1,44), что отражает тенденцию к ригидному профилю циркадного ритма. Структура сна на тренде ЧСС выражена, 5–6 периодов повышенной дисперсии, они занимают около 40–45% продолжительности сна (в пределах нормы). Пробуждение с постепенным приростом ЧСС. Пауз ритма и интервалов $R-R$ более 1,5 с — 87. Максимальный $R-R$ интервал — 1695 мс, на фоне

брадиаритмии в утренние часы (07:11:28). В течение суток зарегистрирована 81 одиночная наджелудочковая экстрасистола и 53 парных, 6 желудочковых экстрасистол, эпизод непостоянной наджелудочковой тахикардии (4 QRS комплекса). Практически постоянно в течение суток регистрируется выраженная депрессия сегмента ST до -20 мм, ухудшающаяся на фоне синусовой тахикардии. Интервал $Q-T$ в пределах нормы: на максимальной ЧСС (108 в минуту) — 336 мс, скорректированный интервал QTc 451 мс; на минимальной ЧСС (41 в минуту) — 477 мс, скорректированный интервал QTc 394 мс. По данным временного анализа variability сердечного ритма, основной уровень функционирования синусового узла, функции разброса ритма и концентрации ритма, а также уровень парасимпатических влияний на ритм сердца снижены.

По данным эхо-КГ проведена оценка распространенности и выраженности гипертрофии левого желудочка с использованием абсолютных значений и баллов на основании шкалы Wigle и Spirito [16]. Размер межжелудочковой перегородки в парастернальной позиции на уровне базальных отделов составил 25 мм (3 балла), на уровне срединных отделов — 39 мм (2 балла), на уровне верхушки — 33 мм (2 балла), толщина боковой стенки левого желудочка — 29 мм (2 балла). Оценка толщины стенок левого желудочка в поперечной позиции на уровне средней трети левого желудочка (между митральным клапаном и папиллярными мышцами) свидетельствовала об экстремально выраженной диффузной гипертрофии миокарда (по шкале Spirito). Толщина переднеперегородочной области — 30 мм, заднеперегородочной области — 36 мм, задней стенки — 38 мм, боковой стенки — 32 мм (рис. 2). Градиент давления в выходном тракте левого желудочка составил 20–29 мм рт.ст. Регургитация на митральном клапане 3+: створки уплотнены,

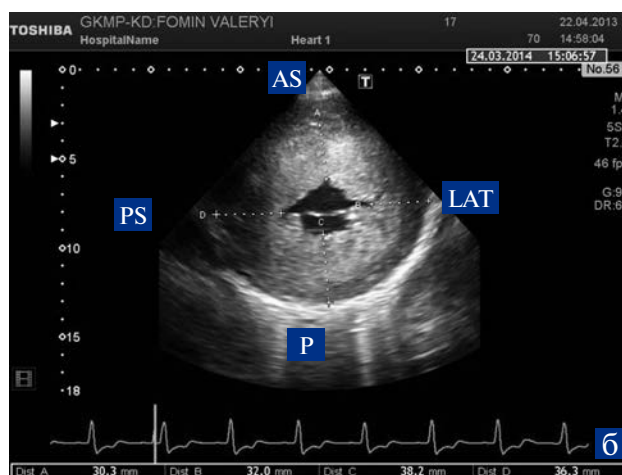


Рис. 2. ЭхоКГ в четырехкамерной позиции (а) и поперечной (б) позициях.

а — толщина перегородки на уровне базальных отделов 25 мм (3 балла), уровень срединных отделов 39 мм (2 балла), на уровне верхушечных отделов 33 мм (2 балла), боковая стенка 29 мм (2 балла).

б — экстремально выраженная симметричная гипертрофия: толщина переднеперегородочной стенки (AS) 30 мм, заднеперегородочной (PS) 32 мм, задней стенки (P) 38 мм, боковой — 36 мм. Суммарная толщина (по шкале Spirito) 136 мм. Максимальная толщина 38 мм.

подвижные. Поток 1,3 м/с, градиент 130 мм рт.ст. Аорта 33 мм, аортальный клапан — трехстворчатый, не изменен, левая коронарная артерия расширена — 4 мм. Трикуспидальный клапан — створки тонкие подвижные, регургитация 1,5–2+, поток 0,75 м/с, градиент 26 мм рт.ст. Легочная артерия 26 мм, расчетное давление 31 мм рт.ст. (в пределах нормы). Клапан легочной артерии не изменен, регургитация 1+. Поток 1,2 м/с, градиент 14 мм рт.ст. Диаметр левого желудочка в пределах нормы — 37 мм, фракция выброса 78%. Диаметр правого желудочка 14 мм, толщина задней стенки правого желудочка 5 мм (не увеличены). Левое (36×47 мм) и правое предсердия (44×47 мм) не расширены.

Проведена проба с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест). В исходе — артериальное давление 95/60 мм рт.ст., умеренная синусовая тахикардия (ЧСС 91–99 в минуту). ЭКГ-признаки выраженных изменений процесса реполяризации (гигантские отрицательные зубцы *T* в отведениях I, II, III, aVF, V₃–V₆ и положительные зубцы *T* в отведениях V₁–V₂, депрессия сегмента *ST* от 1,6 до 5,0 мм в отведениях I, II, III, aVF от 4,2 до 9,5 мм в V₃–V₆). Синдром WPW. Вторичное удлинение интервала *Q–T* (*QTc*=531 мс) (рис. 3). Проба была прекращена на 3-й минуте (1-я ступень +2 мин; 2-я ступень 32 с) из-за нарастания нарушений процесса реполяризации (усиление инверсии зубца *T*, депрессии сегмента *ST* + от 1,0 до 3,0 мм) при ЧСС 122 в минуту, артериальном давлении 115/55 мм рт.ст., жалоб не предъявлял. Выполненная нагрузка составила 6.10 METS. Зарегистрированы редкие полиморфные желудочковые экстрасистолы (0–1 в 1 мин) и эпизоды удлинения интервала *Q–T* (*QTc*=554 мс). В периоде восстановления (4 мин) артериальное давление 95/65 мм рт.ст. Уменьшение синусовой тахикардии до ЧСС 93–87 в минуту, нарушений сердечного ритма не отмечалось. Депрессия сегмента *ST* после дальнейшего усиления на 1-й минуте восстановления к 5-й минуте приблизилась к исходному уровню. Таким образом, проба пороговая, тип реакции артериального давления нормотонический.

Проведена оценка параметров электрической нестабильности миокарда с определением показателей турбулентности сердечного ритма, динамики адаптации интервала *Q–T* к ЧСС и микровольтной альтернации зубца *T*. Значение показателя начала турбулентности ритма сердца (TO-onset) составило 0,21% при норме менее 0%. Значение параметра наклона турбулентности (TS-slope) равно 5,7 мс/RR (норма более 6,0). Таким образом, были нарушены оба параметра турбулентности ритма сердца. Проанализирована динамика адаптации интервала *Q–T* к ЧСС в течение суток. Показатель *QT/RR-slope* за сутки был повышен до 0,358. По современным представлениям, повышение этого показателя более 0,24 трактуется как «гиперадаптация» интервала *Q–T* к ЧСС, что отражает избыточное укорочение интервала *Q–T* на фоне та-

хикардии и удлинение на фоне брадикардии. Коэффициент сдвига (intercept) за сутки был снижен до 167 при норме 192–282. Коэффициент корреляции составил 0,617 при норме 0,69–0,89, что отражает недостаточную связь интервалов *Q–T* и *R–R*. Показатель микровольтной альтернации зубца *T* на максимальной ЧСС составил 65 мВ при норме до 56 мВ.

Таким образом, у пациента выявлена электрическая нестабильность миокарда, по показателям турбулентности ритма сердца, адаптации *Q–T* к ЧСС и микровольтной альтернации зубца *T*, значительно повышающая риск развития жизнеугрожающих аритмий.

Учитывая отклонение электрической оси сердца влево, расширение *QRS*-комплекса, укорочение интервала *P–Q*, транзиторную дельта-волну, мы провели верификацию дополнительного предсердно-желудочкового сообщения по данным инвазивного электрофизиологического исследования. Тахисистических нарушений ритма не индуцировано, данных о наличии дополнительного предсердно-желудочкового сообщения не получено.

Проведена идентификация факторов риска внезапной сердечной смерти. Идентифицированы два больших фактора риска: гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки более 30 мм и внезапная смерть матери, что было расценено как средний риск развития внезапной сердечной смерти. Такие факторы риска, как предшествующий сердечный приступ (клиническая смерть), желудочковые аритмии высоких градаций, мерцание и фибрилляция предсердий, непостоянная и постоянная желудочковая тахикардия, необъяснимые синкопальные состояния, снижение артериального давления при пробе с физической нагрузкой, не выявлены.

Клинический анализ крови и мочи без патологических изменений. В биохимическом анализе крови отмечена повышенная активность ферментов цитолиза. Уровень креатининфосфокиназы (КФК) увеличен в 5 раз по сравнению с нормой (до 994 Е/л при норме до 190 Е/л), значения лактатдегидрогеназы (ЛДГ) увеличены в 4 раза (1970 Е/л при норме 0–450 Е/л), резко повышен уровень печеночных

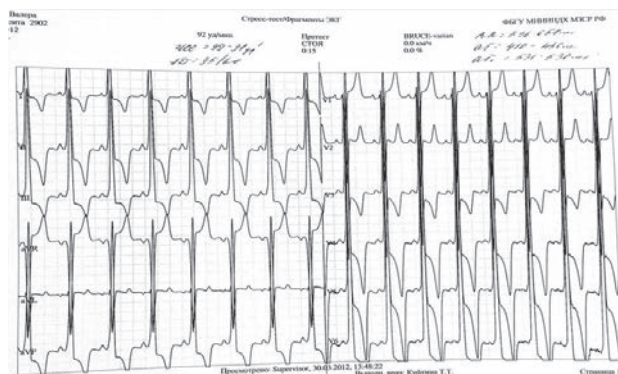


Рис. 3. Результаты тредмил-теста. Объяснения в тексте.

трансаминаз: аспаратаминотрансферазы (АСТ) — в 7 раз (280 Е/л при норме до 40 МЕ/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) — в 4 раза (215 Е/л при норме до 45 Е/л), остальные параметры в норме. Показатели активности кислой $\alpha_{1,4}$ -глюкозидазы (мальтазы), $\alpha_{1,4}$ -галактозидазы в пределах нормы (исключение болезни Помпе и болезни Фабри).

Повышение уровня трансаминаз требовало исключения патологии печени. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, размеры печени не увеличены, эхогенность паренхимы обычная, эхоструктура однородная. Лабораторных данных, свидетельствующих о наличии вирусного гепатита В и С, не получено. Выявлен стойкий перегиб желчного пузыря на границе верхней и средней трети тела, стенка утолщена до 0,29 см, в просвете значительное количество осадка. Реактивные изменения поджелудочной железы: головка 23 мм, тело 12 мм, хвост 23 мм. Селезенка не увеличена. Свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу нет. Почки: без патологических изменений.

Учитывая семейный характер кардиомиопатии, комбинацию экстракардиальных (отставание в умственном развитии), кардиальных (экстремальная диффузная симметричная гипертрофия левого желудочка) и лабораторных маркеров (повышение уровня трансаминаз, КФК), исключение других метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, была заподозрена болезнь Данона.

Методом прямого секвенирования по Сенгеру последовательности гена *LAMP2* была обнаружена известная мутация с.65-2A>G, затрагивающая сайт сплансинга. Исследование проведено в лаборатории медицинской генетики (зав. — д.м.н. Е.В. Заклязменская). Генетическое исследование выполнено в лаборатории медицинской генетики ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского» РАМН.

Принимая во внимание выявленные два больших фактора риска внезапной сердечной смерти, а также отклонение от нормы параметров электрической нестабильности миокарда, с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти в отделении клинической и интервенционной кардиологии (зав. — С.А. Термосесов) проведена имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора (ИКД TELIGEN100). Протоколом стимуляции 50 Гц индуцирована устойчивая фибрилляция желудочков, разряд ИКД 14 Дж и два разряда 41 Дж оказались неэффективными. Фибрилляция желудочков купирована наружным дефибриллятором разрядом 300 Дж. В связи с чем желудочковый электрод заменен на эндокардиальный с двумя шокowymi спиралями. Протоколом стимуляции 50 Гц индуцирована устойчивая фибрилляция желудочков, купированная разрядом ИКД 41 Дж. Назначена постоянная медикаментозная терапия, включающая бета-блокатор (атенолол 50 мг 2 раза в сутки), а также верошпирон (50 мг в сутки) для предотвращения прогрессирования

фиброзных изменений в миокарде. Через 1 год самочувствие остается удовлетворительным, гипертрофия не нарастает, срабатываний дефибриллятора не было.

Сибс Алексей Ф., 14 лет, поступил в наше отделение с диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия, симметричная, необструктивная форма, феномен WPW. В возрасте 10 лет при диспансеризации были выявлены изменения в сердце в виде умеренной гипертрофии миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии (толщина межжелудочковой перегородки 15 мм, задней стенки левого желудочка 17 мм).

При поступлении в клинику жалоб не предъявлял, физические нагрузки переносит удовлетворительно. Мальчик астенического телосложения. Нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата не выявлено, мышечный тонус удовлетворительный. Границы сердца не расширены, артериальное давление 115/60 мм рт.ст., печень у края реберной дуги. По данным ЭКГ: ЧСС 72–85 в минуту, увеличение вольтажа *QRS*-комплекса, укорочение интервала *P–Q* до 0,10 мс, дельта-волна, выраженные изменения процессов реполяризации: гигантские отрицательные зубцы *T* в отведениях II, III, aVF, $V_3–V_6$, высокие положительные зубцы *T* в отведениях $V_1–V_2$, выраженная депрессия сегмента *ST* в отведениях II, III, aVF, $V_3–V_6$ (от –3,0 мм до –6,9 мм), удлинение интервала *Q–T* ($QTc=501$ мс).

При холтеровском мониторировании средняя ЭКГ: ЧСС днем — 71 в минуту (норма 82–94 в минуту), ночью — 52 в минуту (норма 65–76 в минуту), максимальная ЧСС — 134 в минуту (*P* на *T*) на фоне физической нагрузки, минимальная ЧСС — 37 в минуту во время ночного сна. Постоянно регистрируется выраженная депрессия сегмента *ST* (до –8 мм), максимально выраженная на фоне синусовой тахикардии, непостоянная дельта-волна. Правильный циркадный профиль ритма (циркадный индекс 1,36). Максимальный интервал *R–R* — 1766 мс, выявлен на фоне брадиаритмии в дневное время, зарегистрировано 15 одиночных наджелудочковых и 5 желудочковых экстрасистол. Значения интервала *Q–T* в пределах нормы (на максимальной ЧСС QTc — 398 мс, на минимальной ЧСС QTc — 399 мс).

По данным ЭКГ: диффузная симметричная гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции.

Проведена проба с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест). В исходе — умеренная синусовая тахикардия, признаки выраженных изменений процесса реполяризации (гигантские отрицательные зубцы *T* в отведениях I, II, III, aVF, $V_3–V_6$ и положительные зубцы *T* в отведениях $V_1–V_2$, депрессия сегмента *ST* от 1,2 до 4,0 мм в отведениях I, II, III, aVF, от 3,2 до 5,5 мм в отведениях $V_3–V_6$), феномен WPW, вторичное удлинение интервала *Q–T* ($QTc = 495$ мс). Проба прекращена на 4-й минуте из-за нарастания нарушений процесса реполяризации (увеличение инверсии зубца *T*, депрессии сегмента *ST* + от 1,0 до 3,0 мм), ЧСС возросла до 171 в минуту, нарушений

ритма не зафиксировано, отмечено удлинение интервала $Q-T$ ($QTc = 5448$ мс). Выполненная нагрузка составила 11.10 METS. Жалоб не предъявлял, артериальное давление 160/60 мм рт.ст. Процессы реполяризации на 2-й минуте вернулись к исходному уровню.

Значения показателя начала турбулентности ритма сердца (TO-onset) изменены (3,21%). Значения параметра наклона турбулентности (TS-slope) были в пределах нормы (11,0 мс/ $R-R$). «Динамика» $Q-T$ к ЧСС в течение суток не нарушена: показатель QT/RR -slope за сутки — 0,191, коэффициент сдвига (intercept) — 275, коэффициент корреляции 0,782. Изменений микровольтной альтернации зубца T не выявлено.

По результатам инвазивного электрофизиологического исследования тахисистолических нарушений ритма не индуцировано, данных о наличии дополнительного предсердно-желудочкового сообщения не получено.

В биохимическом анализе крови: повышение уровня КФК в 8 раз по сравнению с нормой, уровня ЛДГ — в 2 раза, резкое повышение показателей трансаминаз: АСТ — в 14 раз (575 Е/л), АЛТ — в 8 раз (375 Е/л), что требовало исключения патологии печени. По данным УЗИ органов брюшной полости размеры печени не увеличены, эхогенность паренхимы обычная, эхоструктура однородная. Лабораторных маркеров, свидетельствующих о наличии вирусного гепатита В и С, не получено.

Показатели активности кислой $\alpha_{1,4}$ -глюкозидазы (мальтазы), $\alpha_{1,4}$ -галактозидазы в пределах нормы, что позволило исключить болезнь Фабри и болезнь Данона. Методом прямого секвенирования в гене *LAMP2* была обнаружена такая же мутация с.65-2A>G, как и у брата (д-р мед. наук Е.В. Заклязменская).

Учитывая более благоприятный вариант течения заболевания по сравнению со старшим братом, меньшую выраженность гипертрофии миокарда, отсутствие факторов риска внезапной сердечной смерти, от имплантации кардиовертера дефибриллятора было решено воздержаться. Назначена медикаментозная терапия: атенолол 75 мг в сутки, верошпирон по 50 мг в сутки.

При обследовании через 2 года (в возрасте 16 лет) отмечена отрицательная динамика: увеличилась выраженность гипертрофии левого желудочка, максимальная толщина межжелудочковой перегородки в области средней трети достигла 38 мм (переднесептальный отдел), появилась дилатация обоих предсердий. По данным холтеровского ЭКГ-мониторирования выявлены эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии с широким *QRS*-комплексом продолжительностью от 4 до 34 с. Эти изменения свидетельствовали о повышенном риске возникновения внезапной сердечной смерти. С целью первичной профилактики проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора, продолжена терапия бета-блокаторами.

Заключение

Болезнь Данона может быть причиной тяжелой гипертрофической кардиомиопатии, клинически характеризующейся экстремально выраженной гипертрофией миокарда, нарушениями сердечного ритма, электрической нестабильностью миокарда. В нашем наблюдении клинические проявления у двух сибсов имели большое фенотипическое сходство с первичными формами гипертрофической кардиомиопатии, в связи с чем правильная этиология заболевания долгое время оставалась недиагностированной. Вместе с тем наличие лабораторных маркеров патологии печени в виде резкого повышения уровня трансфераз, увеличения активности КФК и ЛДГ явилось основанием для подозрения на метаболический генез заболевания. Несмотря на ЭКГ-маркеры феномена WPW, являющегося характерным симптомом болезни Данона, по результатам инвазивного электрофизиологического исследования данных о наличии дополнительного предсердно-желудочкового сообщения не получено.

У двух сибсов с одинаковой мутацией гена *LAMP* отмечено разное клиническое течение заболевания. В первом случае диагностировано более тяжелое течение кардиомиопатии с экстремальной выраженностью гипертрофии миокарда, электрической нестабильностью миокарда, отставанием в умственном развитии. Во втором случае заболевание на первом этапе протекало более благоприятно, однако динамическое наблюдение в течение 2 лет также выявило отрицательную динамику в виде резкого нарастания гипертрофии и появления жизнеугрожающих нарушений ритма. С целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти была выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора и продолжена постоянная терапия бета-адреноблокаторами. Особенностью данных случаев явилось отсутствие симптомов скелетной миопатии, умеренная выраженность умственной отсталости только у старшего брата. К сожалению, сибсы из социально неблагополучной семьи, сведения об отце, старшем брате и двух сестрах отсутствуют.

Болезнь Данона должна быть заподозрена при сочетании диффузной симметричной гипертрофии левого желудочка с экстракардиальными симптомами (миопатия, умственная отсталость) и лабораторными маркерами (увеличение активности КФК и печеночных трансфераз). Для верификации диагноза необходимы данные анализа гена *LAMP*. Заболевание характеризуется непрерывно прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. До настоящего времени не разработана специфическая ферментозамещающая терапия, в отличие от болезни Помпе и Фабри. С целью профилактики внезапной сердечной смерти необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора и постоянная терапия бета-адреноблокаторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu284. websitewwwescardio.org/guidelines
2. Van Langen I., Baars H., Bikenkamp R. Genetic diagnostics and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Netherlands Heart J 2010; 18: 3: 144–165.
3. Danon M.J., Oh S.J., DiMauro S. et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. Neurology 1981; 31: 51–57.
4. Kim J., Parikh P., Mahboob M. Asymptomatic Young man with Danon disease. Nex Hert Inst 2014; 41: 3: 332–334.
5. Шрейдер Е.В., Базаева Е.В., Стукалова О.В. и др. Болезнь накопления гликогена: синдром Данона. Кардиология 2012; 1: 91–98. (Shreider E. V., Bazaeva E.V., Stukalova O.V. Glycogen Storage Disease: Danon syndrome. Cardiologiya 2012; 1: 91–98.)
6. Charron P., Villard E., Sebillon P. et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. Heart 2004; 90: 842–846.
7. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. JAMA 2009; 301: 12: 1253.
8. Sugie K., Yamamoto A., Murayama K. et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. Neurology 2002; 58: 12: 1773–1778.
9. Dougu N., Joho S., Shan L. et al. Novel LAMP-2 Mutation in a Family With Danon Disease Presenting With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ J 2009; 73: 376–380.
10. Van Der Starre P., Deuse T., Pritts C. et al. Late profound muscle weakness following heart transplantation due to Danon disease. Muscle Nerve 2013; 47: 1: 135–137.
11. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of Danon disease. Genet Med 2011; 13: 6: 563–568.
12. Cheng Z., Fang Q. Danon disease: focusing on heart. J Hum Genet 2012; 57: 7: 407–410.
13. Yang Z., McMahon C.J., Smith L.R. et al. Danon disease as an under recognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children. Circulation 2005; 112: 11: 1612–1617.
14. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y. et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. Am J Cardiol 2010; 106: 1194–1196.
15. Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии. Рос вест перинатол и педиат 2015; 3: 26–30. (Leontyeva I. V., Tsaregorotsev D.A. Danon disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2015; 3: 26–30.)
16. Losi M.A., Nistri S., Galderis M. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. Cardiovascular Ultrasound 2010; 8: 7–18.

Поступила 20.05.15

Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте

Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Павленко, И.М. Мельникова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет

Clinical and functional criteria for predicting asthma in infants

Yu.L. Mizernitskiy, V.A. Pavlenko, I.M. Melnikova

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Yaroslavl State Medical University

Цель: определить клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте. Обследованы 125 детей в возрасте от 2 до 36 мес, перенесших 1–2 эпизода острого обструктивного бронхита и лечившихся в стационаре, в периоде купирования бронхообструктивного синдрома. Наряду с общеклиническими, использовали функциональные методы обследования (компьютерная бронхофонография, оценка вариабельности сердечного ритма). Иммунологическое обследование включало определение в сыворотке крови уровня общего иммуноглобулина Е, интерлейкина-17А. Катамнез детей, перенесших острый обструктивный бронхит, изучался в течение 12–36 мес. Результаты. Для детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза легкой степени тяжести, характерны высокая респираторная заболеваемость; ранний дебют бронхиальной обструкции; длительное купирование бронхиальной обструкции; высокая частота развития дыхательной недостаточности 2-й степени при остром обструктивном бронхите. У этих пациентов более чем в 2 раза чаще формируется бронхиальная астма, развиваются повторные эпизоды бронхообструкции. При помощи ROC-анализа разработаны дополнительные клинико-функциональные критерии прогноза формирования бронхиальной астмы у детей в раннем возрасте. Заключение. Предложенные дополнительные клинико-функциональные критерии, характеризующие нарушение функции внешнего дыхания и изменение вегетативного гомеостаза, способствуют ранней диагностике бронхиальной астмы, существенно повышают достоверность прогноза ее формирования у детей в возрасте до 3 лет, что имеет важное значение для проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, акустические показатели дыхания, вариабельность сердечного ритма, острый обструктивный бронхит, перинатальное поражение ЦНС, прогноз бронхиальной астмы.

Objective: to determine clinical and functional criteria for predicting asthma in children who have sustained acute obstructive bronchitis in infancy. **Subjects and methods.** A total of 125 infants aged 2 to 36 months who had experienced 1–2 episodes of acute obstructive bronchitis and treated at hospital were examined when bronchial obstruction syndrome was being relieved. In addition to physical examination, functional studies (computerized bronchophonography and heart rate variability assessment) were used. Immunological examination included determination of the serum levels of immunoglobulin E and interleukin-17A. The infants who had sustained acute obstructive bronchitis were followed up for 12–36 months. **Results.** The infants who had sustained acute obstructive bronchitis in the presence of mild perinatal CNS damage caused by hypoxia were typified by high respiratory morbidity; early-onset bronchial obstruction; long-term bronchial obstruction relief; high incidence of grade 2 respiratory failure in acute obstructive bronchitis. These patients developed asthma more often than twice and repeated episodes of bronchial obstruction. ROC analysis was used to elaborate clinical and functional criteria for predicting the development of asthma in infants. **Conclusion.** The proposed additional clinical and functional criteria characterizing external respiratory dysfunction and autonomic homeostatic changes contribute to the early diagnosis of asthma and substantially increase the validity of prediction of its development in children younger than 3 years, which is of great importance for goal-oriented preventive measures.

Key words: infants, acoustic respiration indicators, heart rate variability, acute obstructive bronchitis, perinatal CNS damage, prediction of bronchial asthma.

В структуре заболеваний органов дыхания сохраняется высокая распространенность острых обструктивных бронхитов [1–4]. Однотипность клинических симптомов при остром обструктивном

бронхите и других заболеваниях, сопровождающихся нарушениями бронхиальной проходимости, затрудняет раннюю верификацию диагноза, а следовательно, замедляет своевременное назначение этиотропной и патогенетической терапии [1, 5–8]. Согласно данным исследований [9–12], более 80% всех случаев бронхиальной астмы имеют истоки в возрасте ребенка до 3 лет, проявляясь повторными эпизодами острого обструктивного бронхита на фоне респираторной инфекции.

Диагностика бронхиальной астмы у детей первых лет жизни до сих пор затруднена, поскольку на сегодняшний день не удалось выявить каких-либо абсолютных критериев, позволяющих дифференцировать

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:82–88

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии 125412 Москва, ул. Талдомская д. 2

Павленко Василиса Александровна — заочный асп. каф. госпитальной педиатрии Ярославского государственного медицинского университета Мельникова Ирина Михайловна — д.м.н., доц., зав. каф. госпитальной педиатрии того же учреждения

бронхиальную астму в этом возрасте. Ряд современных диагностических методов невозможно использовать в данном возрасте. Поэтому чрезвычайно актуален вопрос о разработке диагностических алгоритмов, позволяющих наиболее эффективно и достоверно верифицировать заболевание [2, 9, 12–14].

Компьютерная бронхофонография позволяет расширить возможности оценки функционального состояния органов дыхания, особенно у детей в возрасте до 3 лет [15–17]. Работы в этом направлении пока еще немногочисленны.

В патогенезе острой бронхиальной обструкции, развитии неспецифической гиперреактивности бронхов особая роль принадлежит механизмам нейrogenного воспаления, особенно у пациентов с перинатальным повреждением ЦНС [18–20]. Доступным методом оценки состояния вегетативной нервной системы является анализ variability сердечного ритма [21]. Имеющиеся данные о роли функционального состояния вегетативной нервной системы при синдроме бронхиальной обструкции достаточно противоречивы, что требует дальнейших исследований [22–25].

Цель: определить клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 125 детей в возрасте от 2 до 36 мес, перенесших 1–2 эпизода острого обструктивного бронхита и лечившихся в стационаре. Обследование проведено в периоде купирования бронхообструктивного синдрома (на 7–9-й день от его начала). Катмнез детей, перенесших острый обструктивный бронхит, проводился в течение 12–36 мес.

Пациенты в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза (отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям: бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит) и наличия в анамнезе перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза (церебральной ишемии 1-й степени тяжести) были разделены на четыре группы: группа А ($n=54$) — дети с отягощенным аллергологическим анамнезом и перинатальным поражением ЦНС в анамнезе; группа Б ($n=27$) — без отягощенного аллергологического анамнеза и с наличием в анамнезе перинатального поражения ЦНС; группа В ($n=18$) — с отягощенным аллергологическим анамнезом и без перинатального поражения ЦНС в анамнезе; группа Г ($n=24$) — без отягощенного аллергологического анамнеза и без перинатального поражения ЦНС в анамнезе.

Контрольную группу составили 74 практически здоровых ребенка, отнесенных ко II группе здоровья, без отягощенного аллергологического анамнеза и перинатального поражения ЦНС, не болевших острыми респираторными инфекциями в течение 1 мес и более. Настоящее исследование одобрено этическим комитетом Ярославского государственного медицин-

ского университета. Обследование детей осуществляли с письменного информированного согласия одного из родителей.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование (сбор анамнеза, осмотр, анкетирование родителей, общий анализ крови, наблюдение неврологом в динамике, по показаниям — нейросонография, компьютерная томография головного мозга, электроэнцефалография и др.). Диагностика острого обструктивного бронхита осуществлялась в соответствии с критериями, изложенными в Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009) [26]. Диагностика бронхиальной астмы проводилась в соответствии с основными положениями и критериями, изложенными в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [27]. Диагностика последствий перинатальных поражений ЦНС осуществлялась в соответствии с критериями, изложенными в Классификации последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей первого года жизни [28].

Наряду с общеклиническими методами исследования проводилась оценка функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «Паттерн 01», МЭИ, Россия) с использованием лицевой маски. Обработка полученных бронхофонограмм осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Pattern1». При проведении компьютерной бронхофонографии оценивались показатели общей акустической работы дыхания или суммарного паттерна дыхания ($АРД_{общ}$), $АРД$ в низкочастотном (0,2–1,2 кГц — $АРД_1$), средне-частотном (1,2–5,0 кГц — $АРД_2$) и высокочастотном (5,0–12,6 кГц — $АРД_3$) диапазонах. Для дифференцированной пропорциональной оценки работы дыхания в каждом частотном диапазоне вычислялись предложенные нами ранее коэффициенты акустической работы дыхания: φ_1 , φ_2 , φ_3 , отношение работы дыхания в соответствующем частотном диапазоне к суммарному паттерну дыхания. Оценивались амплитудные характеристики акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне. Всем пациентам групп А, Б, В, Г проводился фармакологический тест с сальбутамолом через спейсер. Тест считался положительным при снижении коэффициента φ_3 более чем на 15% от исходного.

Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка variability сердечного ритма (кардиоритмографический комплекс «Кардиовизор 6С», ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия). При оценке variability сердечного ритма определяли: SDNN — стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов; RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разности последователь-

ных пар интервалов; SI (индекс Баевского) — индекс напряжения регуляторных систем; IC — индекс централизации; pNN50 — среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов; Амо — число значений интервалов, соответствующих наиболее часто встречающимся значениям; HF — мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF — мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF/HF — отношение значений низкочастотного и высокочастотного компонентов вариабельности сердечного ритма.

Иммунологическое обследование включало определение в сыворотке крови уровня общего иммуноглобулина E (IgE) (ЗАО «Алкор Био», Россия) и интерлейкина-17A (IL-17A) (Bender MedSystems, Австрия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica v.7.0, Med Calc 12.5.0.0. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро—Уилка. Определяли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку (m), коэффициент корреляции (r), коэффициент Спирмана. Достоверность различия определялась по непараметрическим критериям Манна—Уитни, χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для характеристики вариации использовался доверительный интервал (ДИ) с вероятностью 99%. Был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), представляющий анализ характеристических кривых с вычислением площади под ROC кривыми AUC (Area Under Curve), которая составляла 0,973, что соответствовало отличному качеству по модели с ДИ 0,89–0,99.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ анамнестических данных показал, что у детей, имевших перинатальное поражение ЦНС в анамнезе (группы А и Б), чаще отмечалось неблагоприятное течение антенатального периода развития — гестозы первой и второй половины беременности, угроза преждевременных родов, острые респираторные инфекции, обострение хронических заболеваний, анемии у матери и др. ($p_{A-B, A-G, B-B, A-G, B-G} < 0,05$). Патологическое течение родов также чаще имелось у матерей пациентов групп А и Б ($p_{A-B, A-B, A-G, B-B, B-G} < 0,05$).

При сравнительной оценке показателей острой респираторной заболеваемости отмечено, что пациенты группы А чаще начинали болеть респираторными инфекциями на первом году жизни по сравнению с остальными группами ($p_{A-G} < 0,05$). В группе А наблюдалась более высокая частота заболеваемости острыми респираторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей ($p_{A-B, A-B, A-G, B-B, B-G} < 0,05$).

Отмечено, что почти у половины детей группы А острый обструктивный бронхит имел более тяжелое течение, что сопровождалось дыхательной недо-

статочностью 2-й степени в отличие от групп Б, В и Г ($p_{A-B, A-B, A-G, B-B, B-G, B-G} < 0,05$). Обструкция быстрее купировалась у детей группы Г ($p_{A-B, A-B, A-G, B-G} < 0,05$), что обусловлено более легким течением у них острого обструктивного бронхита.

Выявлено, что развитие острого обструктивного бронхита на фоне перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести прогностически неблагоприятно. Так, почти у половины детей групп А и Б наблюдались повторные эпизоды бронхообструкции (соответственно у 44,4 и 51,8% пациентов) по сравнению с группами Г и В (соответственно у 20,8 и 22,2%; $p_{A-B, A-G, B-B, B-G} < 0,05$). Бронхиальная астма была диагностирована только у детей групп А, Б и В (соответственно у 37, у 18,5 и у 33,3%). В группе А у 15 (75%) пациентов была бронхиальная астма легкой степени, интермиттирующего течения и у 5 (25%) — бронхиальная астма легкой степени, персистирующего течения. В группе Б у всех пациентов была диагностирована бронхиальная астма легкой степени, интермиттирующего течения. В группе В у 4 (66%) детей установлена бронхиальная астма легкой степени, интермиттирующего течения и у 2 (33%) — бронхиальная астма легкой степени, персистирующего течения. При этом у детей с перинатальным поражением ЦНС в анамнезе, имели место более частые обострения бронхиальной астмы ($p < 0,05$), что согласуется с данными исследований других авторов [20, 29].

Сравнительный анализ акустических параметров респираторного тракта у детей, имевших в анамнезе перинатальное поражение ЦНС, особенно в группе А, сразу после купирования бронхиальной обструкции выявил более выраженные акустические нарушения, проявлявшиеся высоким уровнем $APD_{общ}$ ($p_{A-B, A-B, A-G, B-B} < 0,05$); APD_3 ($p_{A-B, A-B, A-G} < 0,05$); коэффициента φ_3 ($p_{A-G} < 0,05$) (рис. 1, 2). Помимо этого существенные изменения аэродинамики нижних

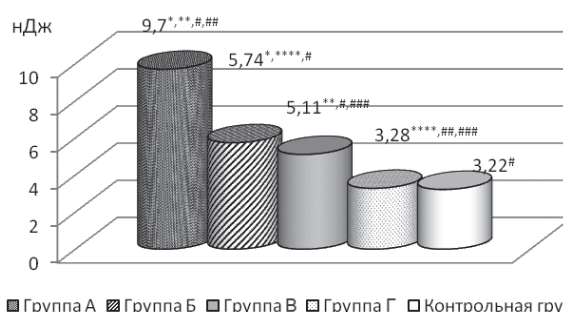


Рис. 1. Сравнительная оценка показателей $APD_{общ}$ в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза и наличия в анамнезе перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза.

Здесь и на рис. 2–4: достоверность различия показателей по критерию Манна—Уитни ($p < 0,05$): * — между группами А и Б; ** — между группами А и В; *** — между группами Б и В; **** — между группами Б и Г; # — между группами А и Г; ### — между группами В и Г; # — между группами пациентов и практически здоровых детей.

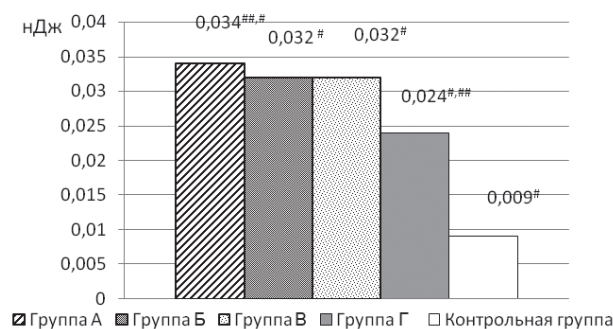


Рис. 2. Сравнительная оценка коэффициента АРД в высокочастотном диапазоне (ϕ_3) в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза и наличия в анамнезе перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза.

дыхательных путей у пациентов с перинатальным поражением ЦНС характеризовались повышением уровня амплитуды высокочастотных колебаний ($p_{A-B, A-G} < 0,05$) и более высокой частотой встречаемости положительного фармакологического теста с бронхолитиком ($p_{A-B, A-B, A-G} < 0,05$). По данным компьютерной бронхофонографии у детей, сформировавших бронхиальную астму, исходно определялись выраженные акустические нарушения, проявлявшиеся высоким уровнем АРД_{общ}, АРД_з, ϕ_3 , амплитуды высокочастотных колебаний ($p < 0,05$).

В катамнезе у пациентов всех групп, перенесших острый обструктивный бронхит, отмечалось улучшение функционального состояния респираторного тракта в виде нормализации показателей акустического паттерна дыхания, что проявлялось уменьшением уровня АРД_{общ} и коэффициента ϕ_3 ($p < 0,05$). Однако следует отметить, что у детей с бронхиальной астмой в катамнезе было выявлено значимое ухудшение акустических показателей в виде повышения АРД_{общ} ($p > 0,05$). Кроме того, после проведения фармакологического теста с бронхолитиком у пациентов с бронхиальной астмой наблюдалось стойкое существенное снижение показателя ϕ_3 , как исходно, так и в катамнезе, что подтверждает обратимость бронхиальной обструкции и служит критерием диагностики бронхиальной астмы.

При определении показателей variability сердечного ритма в ходе катамнестического обследования было выявлено, что у пациентов, перенесших острый обструктивный бронхит, особенно на фоне отягощенного аллергоанамнеза и наличия в анамнезе перинатального поражения ЦНС, сохранялись изменения всех показателей вегетативного гомеостаза. Так, у детей на фоне перинатального поражения ЦНС и сопутствующих ему паторецепторных нарушений, особенно в группе А, сохранялась более выраженная ваготония, характеризующаяся повышением уровня SDNN ($p_{A-B, A-G} < 0,05$) (рис. 3), RMSSD ($p_{A-B, B-B, B-G} < 0,05$), pNN50 ($p_{A-G, B-G} < 0,05$), HF ($p_{A-B, A-G} < 0,05$); снижением значения A_{MO} ($p_{A-G, B-G} < 0,05$) по сравнению с детьми без перинатального пораже-

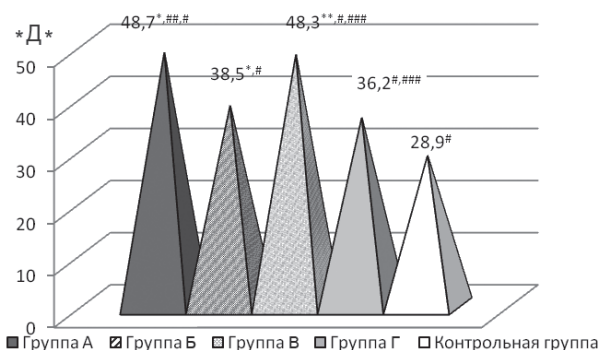


Рис. 3. Сравнительная оценка уровня SDNN в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза и наличия в анамнезе перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза.

ния ЦНС. У пациентов, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения ЦНС, особенно в группе А, имелась стойкая существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов, характеризующаяся снижением уровня SI ($p_{A-B, B-G} < 0,05$) и соотношения LF/HF ($p_{A-G, B-G, B-G} < 0,05$) (рис. 4). Данные изменения свидетельствуют о стабильно стойких нарушениях вегетативного гомеостаза у детей, перенесших бронхиальную обструкцию, особенно на фоне отягощенного аллергоанамнеза и наличия в анамнезе перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза 1-й степени.

В ходе исследования отмечено, что дети, исходно имеющие изменения variability сердечного ритма, отличающиеся от контрольных значений более чем на 1 сигмальное отклонение, чаще болели острыми респираторными инфекциями ($p < 0,05$). Более чем у $1/3$ пациентов с исходно имеющимися изменениями variability сердечного ритма сформировалась бронхиальная астма в отличие от детей без изменений вегетативной регуляции ($p < 0,05$).

По результатам анализа исходных показателей variability сердечного ритма у детей раннего возраста с установленным в катамнезе диагнозом бронхиальной астмы выявлено значительное преобладание парасимпатического тонуса; существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов и выраженная несостоятельность

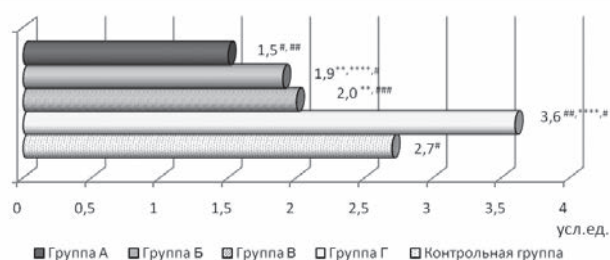


Рис. 4. Сравнительная оценка величины отношения LF/HF в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза и наличия в анамнезе перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза.

автономной регуляции. Причем в динамике наблюдения сохранялись существенные изменения всех параметров variability сердечного ритма, что свидетельствует о стабильно выраженном дисбалансе вегетативного гомеостаза у этих пациентов.

При сравнительной оценке иммунологических показателей отмечено, что у детей группы А содержание общего IgE в сыворотке крови было выше по сравнению с таковым у пациентов других групп, особенно высоким оно было у пациентов с развившейся бронхиальной астмой (см. таблицу). Содержание IL-17A в сыворотке крови имело тенденцию к повышению у детей, имевших перинатальное поражение ЦНС в анамнезе (группы А и Б), а также у пациентов с бронхиальной астмой ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у пациентов с перинатальным поражением ЦНС содержание общего IgE отрицательно коррелировало с уровнем SDNN ($r = -0,46$; $p < 0,05$), RMSSD ($r = -0,37$; $p < 0,05$), pNN50 ($r = -0,39$; $p < 0,05$) и APD_{общ} ($r = -0,43$; $p < 0,05$). У детей без перинатального поражения ЦНС отмечены достоверные положительные корреляции между уровнем IL-17A и SDNN ($r = 0,57$; $p < 0,05$) и отрицательные корреляции между уровнем IL-17A и SI ($r = -0,39$; $p < 0,05$), уровнем A_{мо} ($r = -0,59$; $p < 0,05$). Данные корреляции свидетельствуют о тесной взаимосвязи функциональных характеристик вегетативного гомеостаза и иммунологических показателей.

На основе определения клиническо-функцио-

нальных показателей дыхательной и вегетативной нервной систем у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, был проведен ROC-анализ. Чувствительность метода составила 97,37% [ДИ 86,2–99,9], специфичность метода – 86,96% [ДИ 66,4–97,2] с положительным значением правдоподобия 7,46 [ДИ 2,6–21,5] и отрицательным значением правдоподобия 0,030 [ДИ 0,004–0,2]. В результате нами были сформулированы уточненные дополнительные критерии прогноза развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, а именно: попадание значений параметров в соответствующие ДИ: APD_{общ} – [3,98–13,20 нДж]; ϕ_3 – [0,01–0,05]; SDNN – [43,7–63,2 мс]; RMSSD – [39,4–58,2 мс]; LF/HF – [0,7–2,2]. Попадание в ДИ двух показателей компьютерной бронхофонографии в сочетании с попаданием двух и более параметров variability сердечного ритма свидетельствовало о формировании у ребенка бронхиальной астмы [30].

В результате динамического клиническо-функционального обследования нами был разработан и предложен алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом (рис. 5).

Первоначально, уже при первом эпизоде острого обструктивного бронхита считаем необходимым проведение детального анализа клиническо-анамнестических данных для исключения хронических, врожденных и наследственных заболеваний органов дыхания,

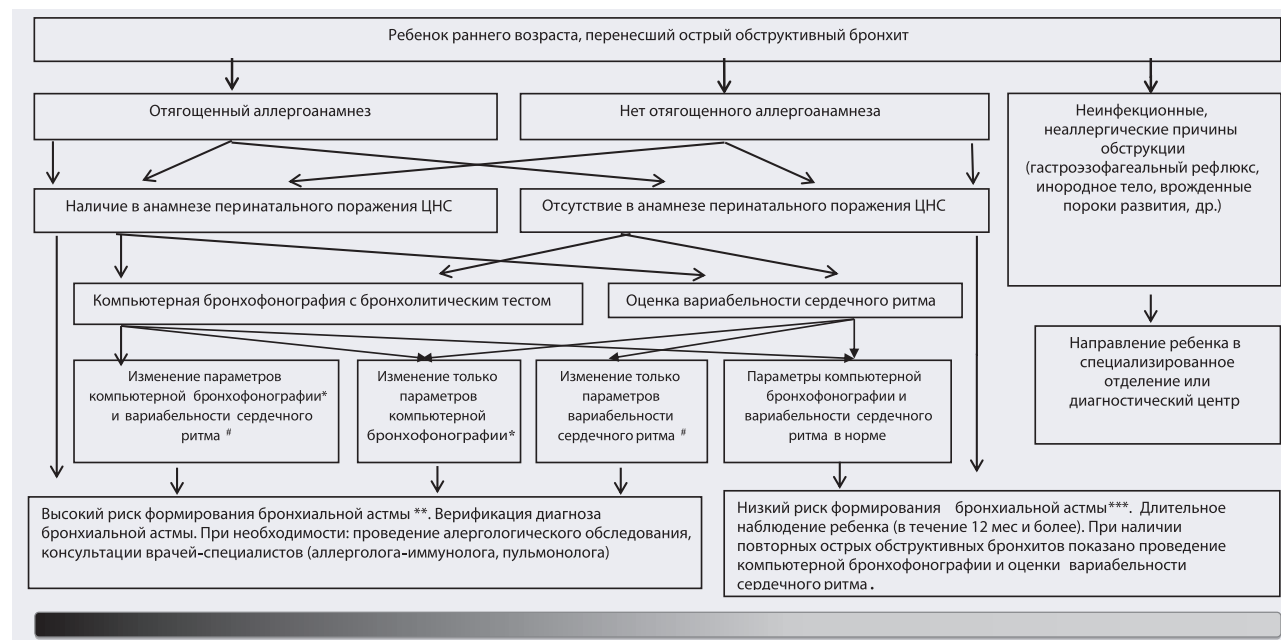


Рис. 5. Алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит.

* Параметры компьютерной бронхофонографии – APD_{общ} в ДИ 3,98–13,20 нДж; ϕ_3 в ДИ 0,01–0,05 усл.ед., фармакологический тест с бронхолитиком +.

Параметры variability сердечного ритма – SDNN в ДИ 43,7–63,2 мс; RMSSD в ДИ 39,4–58,2 мс; LF/HF в ДИ 0,7–2,2 усл.ед.

** При наличии отягощенности аллергологического и/или перинатального анамнеза.

*** При отсутствии отягощенности аллергологического и/или перинатального анамнеза.

Таблица. Сравнительная характеристика показателей общего IgE и IL-17A у детей при катамнестическом исследовании

Показатель	Группа А (n=32)	Группа Б (n=13)	Группа В (n=5)	Группа Г (n=7)	Группа детей с бронхиальной астмой (n=20)
Общий IgE, МЕ/мл	101,0±24,5*	30,0±10,3	84,5±26,4	18,3±10,9*;**	108,2±31,1**
IL-17A, пг/мл	13,5±5,9	22,8±7,8	3,5±1,3	5,8±2,1	22,6±10,1

Примечание. Достоверность различия показателей по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$): * – между группами А и Г; ** – между группой Г и группой детей с бронхиальной астмой.

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, инородного тела в бронхе, врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы и др. Пациентам, перенесшим острый обструктивный бронхит в раннем возрасте на фоне отягощенного аллергологического анамнеза и/или на фоне перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести, показано исследование функционального состояния дыхательной и вегетативной нервной систем соответственно с помощью компьютерной бронхофонографии и анализа вариабельности сердечного ритма.

При развитии одного и более эпизода острого обструктивного бронхита на фоне перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза в виде церебральной ишемии 1-й степени тяжести, вне зависимости от наличия отягощенности аллергологического анамнеза, при сочетании функциональных нарушений дыхательной и вегетативной нервной систем прогнозируется наиболее высокий риск формирования бронхиальной астмы. При повторном эпизоде острого обструктивного бронхита, вне зависимости от отягощенности аллергологического и перинатального анамнеза, наличие функциональных акустических нарушений и дисбаланса вегетативной нервной системы свидетельствует о высоком риске формирования бронхиальной астмы.

При наличии одного или двух эпизодов острого обструктивного бронхита на фоне отсутствия отягощенного аллергологического и перинатального

анамнеза, выявление изолированного изменения параметров компьютерной бронхофонографии (в том числе отрицательный тест с бронхолитиком) и/или показателей вариабельности сердечного ритма свидетельствует о низком риске формирования бронхиальной астмы. У детей, перенесших однократный эпизод нетяжелого обструктивного бронхита в раннем возрасте, без отягощенного аллергологического и перинатального анамнеза, при отсутствии изменений показателей компьютерной бронхофонографии и вариабельности сердечного ритма прогнозируется низкий риск формирования бронхиальной астмы. Пациентам с низким риском развития бронхиальной астмы показано длительное наблюдение (в течение 12 мес и более) в условиях поликлиники по общепринятым установкам диспансерного наблюдения. В сложных диагностических случаях обследование должно осуществляться в специализированных отделениях или диагностическом центре.

Таким образом, предложенные дополнительные клинико-функциональные критерии, характеризующие нарушение функции внешнего дыхания и изменение вегетативного гомеостаза, способствуют ранней диагностике бронхиальной астмы, существенно повышают достоверность прогноза ее формирования у детей в возрасте до 3 лет, что имеет важное значение для своевременной диагностики и проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В.К. Бронхиты. Практическая пульмонология детского возраста. М 2000; 268. (Tatochenko V.K. Bronchitis. Practical pediatric pulmonology. Moscow 2000; 268.)
2. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста. *Практ мед* 2014; 9: 85: 82–89. (Mizernitskiy Yu.L. Differential diagnosis and differentiated therapy in acute bronchial obstruction at ARI in infants. *Prakt med* 2014; 9: 85: 82–89.)
3. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия* 2012; 91: 3: 76–82. (Geppe N.A. The urgency of the problem of asthma in children. *Pediatrriya* 2012; 91: 3: 76–82.)
4. Садовнича Л.Г. Бронхиальная астма у детей. Ростов н/Д: Феникс 2007; 176. (Sadovnichaya L.G. Asthma in children. Rostov n/D: Feniks 2007; 176.)
5. Каганов С.Ю., Розина Н.Н. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы. *Рос вестн перинатол и педиат* 2000; 6: 6–11. (Kaganov S.Yu., Rozinova N.N. Pulmonology childhood and its pressing problems. *Ros vestrin perinatol i pediat* 2000; 6: 6–11.)
6. Геппе Н.А., Волков И.К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России. *Пульмонология* 2007; 4: 5–6. (Geppe N.A., Volkov I.K. Development prospects and challenges of pediatric pulmonology in Russia. *Pul'monologiya* 2007; 4: 5–6.)
7. Мизерницкий Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных инфекциях у детей. *Медицинская газета. Конспект врача* 24 (1348) 2008; 33 (6867): 8–9. (Mizernitskiy Yu.L. Bronchial obstruction with acute respiratory infections in children. *Meditsinskaya gazeta. Konспект vracha* 24 (1348) 2008; 33 (6867): 8–9.)
8. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни. *Лечащий врач* 2011; 1: 21–27. (Astafieva N.G., Gamova I.V., Kobzev D.Yu. The difficulties of diag-

- nosis and treatment of asthma in children in the first five years of life. *Lechashnij vrach* 2011; 1: 21–27.)
9. Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н. Хронические заболевания легких у детей. М: Практика 2011; 234. (Mizernitskiy Yu.L., Rozinova N.N. Chronic lung disease in children. Moscow: Praktika 2011; 234.)
 10. Сенаторова А.С., Хоружевский Д.А. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей. *Здоровье Украины* 2007; 18/1: 59–61. (Senatorova A.S., Horuzhevski D.A. Differential diagnosis of bronchial obstruction in children. *Zdorov'e Ukrainy* 2007; 18/1: 59–61.)
 11. Охотникова Е.Н. Бронхообструктивный синдром инфекционного и аллергического генеза у детей: сложности дифференциальной диагностики и выбора муколитической терапии. *Соврем педиат* 2012; 2: 76–80. (Okhotnikova E.N. Bronchial obstruction of infectious and allergic genesis at children: the complexity of the differential diagnosis and selection of mucolytic therapy. *Sovrem pediat* 2012; 2: 76–80.)
 12. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 1: 5–14.
 13. Волков И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей. *Лечащий врач* 2003; 8: 4–7. (Volkov I.K. Differential diagnosis of bronchial obstruction in children. *Lechashnij vrach* 2003; 8: 4–7.)
 14. Фурман Е.Г., Корякина И.П., Хузина Е.А. Мониторинг бронхиальной астмы у детей. Пермь: Книжный формат 2010; 76. (Furman E.G., Koryukina I.P., Huzina E.A. Monitoring of asthma in children. Perm: Knizhnyi format 2010; 76.)
 15. Селиверстова Н.А., Генне Н.А., Малышев В.С. и др. Применение бронхофонографического исследования легких для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей раннего возраста. *Педиатрия* 2009; 87: 2: 51–55. (Seliverstova N.A., Geppe N.A., Malyshev V.S. Application bronchophonography study to evaluate the efficacy to assess the effectiveness of therapy of asthma and wheezing in infants. *Pediatrics* 2009; 87:2: 51–55.)
 16. Малышев В.С. Применение паттерна дыхания для диагностики бронхолегочных заболеваний. Тезисы докладов научно-технической конференции «Инженерная экология – XXI век». 2000; 113–115. (Malyshev V.S. Application of breathing pattern for the diagnosis of bronchopulmonary diseases. Abstracts of scientific-technical conference “Engineering ecology – XXI Century”. 2000; 113–115.)
 17. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М: Медпрактика-М 2012; 176. (Mizernitskiy Yu.L., Tsyplenkova S.E., Melnikova I.M. Modern methods of evaluation of the functional state of the bronchopulmonary system in children. Moscow: Medpraktika-M 2012; 176.)
 18. Barnes P.J. Neurogenic inflammation in the airways. *Res Physiol* 2001; 125: 1–2: 145–154.
 19. Лев Н.С. Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2000; 2: 19–23. (Lev N.S. Neuropeptides and other neurohumoral regulators in the pathogenesis of asthma in children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2000; 2: 19–23.)
 20. Израелян Ю.А. Особенности формирования и клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста с перинатальным повреждением нервной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород 2008; 29. (Israelian Yu.A. Peculiarities of the formation and the clinical course of wheezing in infants with perinatal damage to the nervous system: Abstract. dis. ... candidate of medical sciences. Nizhny Novgorod 2008; 29.)
 21. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестн аритмол* 2001; 24: 65–87. (Baevski R.M. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines). *Vestn aritmol* 2001; 24: 65–87.)
 22. Ламден Ю.А. Состояние нейровегетативной регуляции у больных бронхиальной астмой в ходе респираторной реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб: Петербург 2008; 18. (Lamden Yu.A. Status autonomic regulation in patients with bronchial asthma during respiratory rehabilitation: Abstract. dis. ... candidate of medical sciences. St-Petersburg 2008; 18.)
 23. Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д. Особенности вегетативного статуса у детей с бронхиальной астмой. *Фундаментальные исследования* 2011; 11: 57–59. (Lebedenco A.A., Tarakanova T.D. Features of the vegetative status in children with asthma. *Fundamental'nye issledovaniya* 2011; 11: 57–59.)
 24. Emin O., Esra G., Aysegul D. et al. Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma. *Res Physiol Neurobiol* 2012; 183: 3: 206–210.
 25. Gupta J., Dube A., Singh V. et al. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma patients. *Indian J Physiol Pharmacol* 2012; 56: 4: 330–336.
 26. Генне Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К. и др. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М 2009; 18. (Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K. et al. Classification of the clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. Moscow 2009; 18.)
 27. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (4-е изд.). М 2012; 184. (National Program “Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention” (4th ed.). Moscow 2012; 184.)
 28. Классификация последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей первого года жизни. М 2005; 28. (Classification of the effects of perinatal damage of the central nervous system in infants. Moscow, 2005; 28.)
 29. Васильева И.А. Влияние неблагоприятных ante- и постнатальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск 2003; 27. (Vasilyeva I.A. The impact of adverse ante- and postnatal factors on the development and course of asthma in preschool children: Abstract. dis. ... candidate of medical sciences. Smolensk 2003; 27.)
 30. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Способ прогнозирования формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы постгипоксического генеза легкой степени тяжести. Заявка на патент №2014125509/14(041552) от 25.06.2014. (Pavlenko V.A., Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. A method of predicting the formation of asthma in young children undergoing obstructive bronchitis on the background of perinatal damage of the central nervous system posthypoxic genesis mild. The patent application №2014125509/14 (041552) on 25.06.2014.)

Поступила 19.05.15

Содержание антимикробных пептидов в сыворотке у детей с atopическим дерматитом

Е.И. Ермолаева, Т.В. Виноградова, А.Н. Пампура

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Serum levels of antimicrobial peptides in children with atopic dermatitis

E.I. Ermolaeva, T.V. Vinogradova, A.N. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Цель работы: установить взаимосвязь уровня циркулирующих антимикробных пептидов — кателицидина (LL-37), альфа-дефензинов (HNP 1–3) в сыворотке крови с клиническими проявлениями atopического дерматита у детей. В исследование были включено 70 пациентов в возрасте от 5 мес до 17 лет с atopическим дерматитом. Уровень LL-37 и HNP1–3 определяли с помощью иммуноферментного анализа. По результатам исследования уровень HNP1–3 был выше у детей со средней тяжестью заболевания в сравнении с детьми с легкой степенью atopического дерматита. Концентрация LL-37 в сыворотке крови не зависела от индекса тяжести дерматита SCORAD. Однако уровень этого пептида был связан с выраженностью отдельных клинических проявлений заболевания. Концентрация LL-37 была повышена при площади поражения более 50% поверхности тела; уровень LL-37 возрастал с увеличением интенсивности эксфолиаций, лихенификации и зуда. В то же время по мере нарастания интенсивности корок/мокнущих от легкой до умеренной степени уровень LL-37 увеличивался и резко снижался при максимальной ее выраженности. Установленная взаимосвязь между концентрацией антимикробных пептидов и клиническими проявлениями atopического дерматита свидетельствует о патогенетической роли LL-37 и HNP1–3 в развитии данного заболевания.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, кателицидин, дефензины, SCORAD.

Objective: to establish a relationship of the serum levels of the antimicrobial peptides (AMP) cathelicidin (LL-37) and α -defensins (HNP 1-3) to the clinical manifestations of atopic dermatitis (AD) in children. Subjects and methods. The investigation enrolled 70 patients aged 5 months to 17 years with AD. LL-37 and HNP1-3 levels were determined by enzyme immunoassay. Results. The level of HNP 1-3 was found to be higher in children with moderate AD than in those with its mild form. The serum concentration of LL-37 was independent of the severity scoring of atopic (SCORAD) index. However, the level of this peptide was associated with the magnitude of clinical manifestations of the disease. The concentration of LL-37 was increased with an injury over 50% of the body surface; its level rose with the higher intensity of exfoliations, lichenification, and pruritus. At the same time, as the intensity of crusts/oozing lesion increased from mild to moderate, LL-37 rose and drastically decreased at their highest intensity levels. Conclusion. The established correlation between AMP concentration and clinical manifestations of AD suggests that LL-37 and HNP1-3 play a role in the pathogenesis of this disease.

Key words: children, atopic dermatitis, cathelicidin, defensins, SCORAD.

Atopический дерматит — распространенное хроническое воспалительное кожное заболевание, характеризующееся структурным нарушением эпидермиса и иммунной дисрегуляцией [1]. В последние годы наблюдается тенденция роста числа более тяжелых форм заболевания, в связи с чем идет интенсивное изучение механизмов его развития и осложнений. Известна роль в патогенезе и течении данного заболевания различных микроорганизмов (*S.aureus*, грибов рода *Malazessia*, *Candida* и др.) [2, 3].

Одной из древнейших систем защиты организма от микробных агентов являются антимикробные пептиды, играющие роль в процессе воспаления инфекционного и неинфекционного генеза [4]. В коже чело-

века обнаружено более 20 таких пептидов, из которых наиболее хорошо изучены два семейства — дефензинов и кателицидина [5, 6]. Альфа-дефензины (HNP1, 2, 3 и 4), главным образом, экспрессируются нейтрофилами, где созревают и накапливаются в специфических гранулах [7]. Эти пептиды обнаруживаются как в эпителиальных тканях, так и в физиологических жидкостях. До настоящего времени нам не встретились данные об уровне альфа-дефензинов в сыворотке крови у больных atopическим дерматитом.

Кателицидин человека LL-37 является индуцируемым антимикробным пептидом и его уровень в сыворотке крови лабилен. Основными источниками LL-37 служат клетки периферической крови (нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, макрофаги, моноциты, тучные клетки, НК-клетки) и эпителиальные клетки. Экспрессия генов LL-37 увеличивается в ответ на проникновение в организм патогенов или при повреждении и воспалении в тканях. В норме при травматизации кожи в месте повреждения достаточно быстро повышается уровень LL-37, который обладает прямой антимикробной активностью, является хемоаттрактантом для нейтрофилов,

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:89–92

Адрес для корреспонденции: Ермолаева Екатерина Игоревна — асп. отделения иммунологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., рук. указанного отделения
Виноградова Татьяна Владимировна — к.м.н., в.н.с. лаборатории общей патологии того же учреждения
125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

Т-клеток и моноцитов [8–10], способствует ангиогенезу и васкуляризации, пролиферации кератиноцитов, ускоряя реэпителизацию.

Данные о концентрации LL-37 в сыворотке крови у больных atopическим дерматитом противоречивы. Так, в исследовании N. Kanda и соавт. установлено, что при этом заболевании уровень LL-37 в сыворотке ниже, чем у здоровых [11]. В другом исследовании концентрация LL-37 в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом не отличалась от таковой у здоровых детей. Однако при atopическом дерматите отмечалось повышение уровня LL-37 с увеличением индекса SCORAD [12].

Данные о концентрации LL-37 в коже больных atopическим дерматитом также неоднозначны. Например, L. Mallbris и соавт. показали, что при atopическом дерматите экспрессия LL-37 в коже больных снижена [13]; с другой стороны, N. Ballardini и соавт. обнаружили высокий уровень экспрессии LL-37 при этом заболевании [14]. К настоящему времени проведено множество исследований, указывающих на снижение активности антимикробных пептидов, в частности LL-37, в коже пациентов с atopическим дерматитом при наличии вторичного инфицирования. Известно, что больные atopическим дерматитом с дефицитом экспрессии LL-37 чаще страдают вакцинальной экземой. Наблюдаемые при atopическом дерматите вирусные инфекции — *eczema vaccinatum* и *eczema herpeticum* (экзема Капоши) предположительно сопряжены с недостаточностью LL-37 [15]. Уровень последнего в поврежденной коже пациентов с экземой Капоши ниже, чем при неосложненном atopическом дерматите [16]. Однако не ясно, является ли такой низкий уровень антимикробных пептидов у пациентов с экземой Капоши первичным.

Таким образом, неоднозначные результаты могут отражать, с одной стороны, активацию продукции антимикробных пептидов при воздействии различных факторов (в ответ на повреждение или встречу с инфекционным агентом), с другой — исходно низкий уровень антимикробных пептидов (что приводит к нарушению защитных свойств кожи) либо снижение уровня антимикробных пептидов при чрезмерном потреблении организмом. Несмотря на расхождения в результатах, имеет место факт участия этих антимикробных пептидов в течении atopического дерматита.

Анализ вышеизложенной информации обосновал цель настоящего исследования: установить взаимосвязь уровня циркулирующих антимикробных пептидов (LL-37, HNP1–3) в сыворотке крови и клинических проявлений atopического дерматита у детей.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 70 детей с atopическим дерматитом различной степени тяжести. Оценка клинических проявлений заболевания

на момент госпитализации проводилась путем подсчета индекса SCORAD [17]. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от тяжести клинических проявлений atopического дерматита: легкие проявления (SCORAD до 20 баллов), средней тяжести (SCORAD 20–40 баллов) и тяжелые (SCORAD более 40 баллов). Критериями исключения были тяжелые сопутствующие соматические заболевания, проявления инфекционных заболеваний на момент осмотра и забора крови, подозрение на генетические заболевания.

Количественное определение уровня антимикробных пептидов было проведено с помощью иммуноферментного анализа (Human LL-37 ELISA test kit, Human HNP1–3 ELISA test kit, Hycult biotech, Нидерланды). Диапазон количественного определения LL-37 составлял 0,14 – 100 нг/мл. Чувствительность метода – 0,14 нг/мл. Диапазон количественного определения человеческого HNP1–3 был 156 – 10 000 пг/мл, чувствительность – 156 пг/мл. У всех детей были определены общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов периферической крови.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 8. Результаты исследования обработаны с использованием методов непараметрической статистики. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала Q_1 (25-й перцентиль) и Q_3 (75-й перцентиль). Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. Характеристики групп пациентов по количественным признакам сравнивали с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Значимость установлена на уровне 5% ($p=0,05$).

Результаты и обсуждение

Среди обследованных детей (средний возраст $6,6 \pm 4,65$ года) было 56% мальчиков и 44% девочек. У 17% больных имели место легкие клинические проявления atopического дерматита (SCORAD – 12 [7; 15] баллов); у 29% – среднетяжелые (SCORAD – 32 [26; 36] баллов); у 53% – тяжелые (SCORAD – 66 [51; 77] баллов).

Уровень LL-37 и HNP1–3 в сыворотке крови составил 26,06 [21,78; 40,10] нг/мл и 466,8 [344,8; 603,4] пг/мл соответственно. Не выявлено взаимосвязи между содержанием антимикробных пептидов (LL-37, HNP1–3) в периферической крови и полом и возрастом детей. Уровень LL-37 и HNP1–3 не коррелировал между собой. Медианы уровня антимикробных пептидов у детей с различной тяжестью клинических проявлений atopического дерматита представлены в таблице.

Уровень HNP1–3 был достоверно выше в группе детей со среднетяжелыми проявлениями atopического дерматита в сравнении, чем с легкими. Уровень

LL-37 при различной тяжести клинических проявлений заболевания достоверно не различался. Однако отмечена тенденция к его увеличению при тяжелых проявлениях atopического дерматита. Исследователи полагают, что уровень LL-37 в сыворотке крови можно считать маркером тяжести заболевания [12].

Учитывая многочисленные эффекты антимикробных пептидов, которые могут иметь значение в патогенезе atopического дерматита, и влияние различных факторов (воспаление кожи, механические повреждения, дополнительная травматизация вследствие расчесов, инфекционный компонент) на их концентрацию, представлялась актуальной оценка уровня LL-37 и HNP1-3 в зависимости от интенсивности отдельных клинических симптомов atopического дерматита (площадь поражения кожи, интенсивность эритемы, отека, корок и/или мокнутия, эскориаций, лихенификации, зуда). Уровень LL-37 возрастал при диффузном atopическом дерматите (площадь поражения более 50%) и был достоверно выше (37,58 [29,84; 45,4] нг/мл), чем при ограниченном (площадь поражения до 10%) и распространенном дерматите (площадь 10–50%) (24,00 [20,47; 37,97] и 24,14 [21,18; 35,67] нг/мл соответственно).

Далее была проведена оценка уровня антимикробных пептидов при различной выраженности отдельных кожных проявлений заболевания (см. рисунок). Уровень HNP1-3 не зависел от площади высыпаний, интенсивности эритемы, отека, корок/мокнутия, эскориаций, лихенификации, зуда. Уровень LL-37 был достоверно выше при более интенсивных эскориациях: при отсутствии эскориаций – 22,94 [17,33; 26,33] нг/мл, при их интенсивности 2 балла – 35,15 [23,29; 41,79] нг/мл ($p=0,0204$).

Уровень LL-37 возрастал в соответствии с увеличением интенсивности мокнутия/корок: 0 баллов – 24,04 [19,34; 31,80] нг/мл; 1 балл – 24,5 [19,95; 38,19] нг/мл; 2 балла – 38,24 [26,47; 45,40] нг/мл. При максимальной выраженности мокнутия/корок (3 балла) уровень этого пептида резко снижался – 22,87 [20,68; 24,00] нг/мл, что, возможно, отражает декомпенсацию продукции кателицидина и приводит к недостаточности его защитного действия в случае отсутствия эпидермиса и, соответственно, наличия мокнутия (см. рисунок).

Уровень LL-37 возрастал с увеличением интенсивности лихенификации кожи. Так, при отсутствии ли-

хенификации уровень LL-37 был ниже (21,78 [19,06; 26,82] нг/мл), чем при ее интенсивности 2 балла (29,84 [22,23; 40,18] нг/мл) и 3 балла (40,01 [32,53; 42,41] нг/мл) ($p=0,028$ и $p=0,023$ соответственно). Выявленная зависимость может указывать на вовлеченность LL-37 в механизмы хронического аллергического воспаления при atopическом дерматите.

С увеличением интенсивности зуда концентрация кателицидина LL-37 увеличивалась. У детей с интенсивностью зуда 1–3 балла его уровень составил 21,59 нг/мл, что ниже, чем в группе с интенсивностью зуда 4–7 баллов – 35,15 нг/мл ($p=0,025$). При максимальных проявлениях зуда (8–10 баллов) данный показатель резко снижался (до 26,92 нг/мл).

Известно, что LL-37 вызывает увеличение продукции Т-клетками цитокина интерлейкина-31 [11], который является мощным стимулятором зуда кожи [18]. Кроме того, LL-37 способствует высвобождению гистамина из тучных клеток [19], что также ведет к усилению зуда у больных atopическим дерматитом. Исходя из полученных данных, можно полагать, что при тяжелых формах заболевания повышение уровня LL-37 в сыворотке крови в большей степени обусловлено процессами хронического аллергического воспаления, проявляющегося лихенификацией; а при выраженных островоспалительных проявлениях atopического дерматита

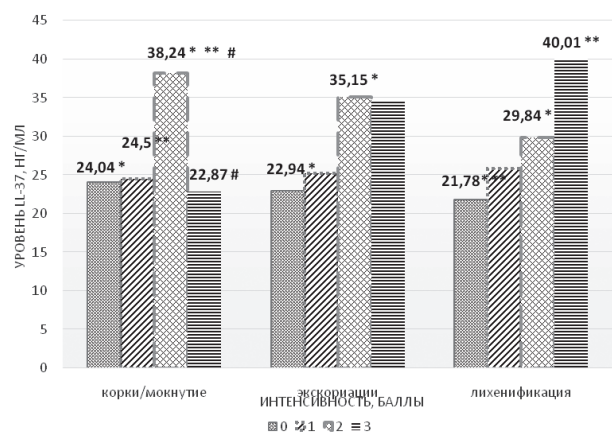


Рисунок. Уровень антимикробного пептида LL-37 при различной интенсивности показателей индекса SCORAD (0–3 балла) у детей с atopическим дерматитом.

*, **, # – Различия в группах достоверны.

Таблица. Уровни антимикробных пептидов (LL-37, HNP1-3) у детей с различной тяжестью atopического дерматита (на момент осмотра), Me[Q₁; Q₃]

Показатель	Тяжесть клинических проявлений (n=70)		
	легкие (SCORAD <20 баллов) (n=13)	среднетяжелые (SCORAD 20–40 баллов) (n=20)	тяжелые (SCORAD >40 баллов) (n=37)
LL-37, нг/мл	22,98 [19,34; 26,82]	24,5 [20,47; 37,97]	30,82 [22,16; 41,57]
HNP1-3, пг/мл	369,2* [303,6; 535,6]	577* [410,2; 695,0]	464,9 [328,8; 589,8]

Примечание. * – Различия в группах достоверны.

(корки/мокнущие) происходит декомпенсация соотношения синтеза и потребления LL-37.

В группе детей с лейкоцитозом (более $9000 \cdot 10^9/\text{л}$) уровень LL-37 оказался достоверно выше (39,21 [26,96; 46,35] нг/мл) ($p=0,018$), чем в группе с меньшим уровнем лейкоцитов (24,99 [20,47; 37,97] нг/мл). Уровень HNP1–3 достоверно не различался в этих группах. Уровень LL-37 и HNP1–3 коррелировал с количеством сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови ($R=0,357$; $p=0,0055$ для LL-37 и $R=0,298$; $p=0,0206$ для HNP1–3). Вероятно, воспаление (инфекционного и неинфекцион-

ного генеза), вызывающее лейкоцитоз, способствует и увеличению продукции LL-37.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена взаимосвязь между концентрацией LL-37 в сыворотке крови и отдельными клиническими проявлениями atopического дерматита, что обосновывает дифференцированные подходы к использованию индукторов синтеза антимикробных пептидов, в том числе витамина D у больных с этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boguniewicz M., Leung D.Y. Recent Insights into Atopic Dermatitis and Implications for Management of Infectious Complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1: 4–13.
2. Ong P.Y., Leung D.Y. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 3: 309–321.
3. Ong P.Y., Patel M., Ferdman R.M. et al. Association of staphylococcal superantigen-specific IgE with mild and moderate atopic dermatitis. *J Pediatr* 2008; 153: 6: 803–806.
4. Цыпкина Е.А., Феденко Е.С., Будихина А.С., Пинегин Б.В. Оценка уровня антимикробных пептидов (α -дефензинов) в лейкоцитах периферической крови больных atopическим дерматитом и пиодермией. *Рос аллерг журн* 2010; 5: 43–47. (Tsyvkina E.A., Fedenko E.S., Budikhina A.S., Pinegin B.V. Assessment of antimicrobial peptides (alpha-defensins) in atopic dermatitis and pyoderma patients blood. *Rus Ros allergol zhurn* 2010; 5: 43–47.)
5. Selsted M.E., Ouellette A.J. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol* 2005; 6: 551–557.
6. Zaiou M., Gallo R.L. Cathelicidins, essential gene-encoded mammalian antibiotics. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80: 549–561.
7. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 710–720.
8. Witte M.B., Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 3: 509–528.
9. De Y., Chen Q., Schmidt A.P. et al. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J Exp Med* 2000; 192: 1069–1074.
10. Soehnlein O., Kai-Larsen Y., Frithiof R. et al. Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1–3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages. *J Clin Invest* 2008; 118: 10: 3491–3502.
11. Kanda N., Hau C.S., Tada Y. et al. Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship between IL-31 and oncostatin M. *Allergy* 2012; 67: 6: 804–812.
12. Leung T.F., Ching K.W., Kong A.P. et al. Circulating LL-37 is a biomarker for eczema severity in children. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012; 26: 4: 518–522.
13. Mallbris L., Carlén L., Wei T. et al. Injury downregulates the expression of the human cathelicidin protein hCAP18/LL-37 in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2010; 19: 5: 442–449.
14. Ballardini N., Johansson C., Lilja G. et al. Enhanced expression of the antimicrobial peptide LL-37 in lesional skin of adults with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1: 40–47.
15. Howell M.D., Gallo R.L., Boguniewicz M. et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity* 2006; 24: 341–348.
16. Howell M.D., Wollenberg A., Gallo R.L. et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 836–841.
17. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis the SCORAD index. Consensus report of the European task force on atopic dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 1: 23–26.
18. Dillon S.R., Sprecher C., Hammond A. et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004; 5: 7: 752–760.
19. Brogden N.K., Mehalick L., Fischer C.L. et al. The emerging role of peptides and lipids as antimicrobial epidermal barriers and modulators of local inflammation. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25: 4: 167–181.

Поступила 11.02.15

Эпилепсия в амбулаторной нейрорепедиатрической практике: современные подходы к фармакотерапии

И.О. Щедеркина, Н.Н. Заваденко, Е.В. Орлова, В.Н. Яковлева, А.Н. Заваденко

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Epilepsy in outpatient neuropsychiatric practice: Current approaches to pharmacotherapy

I.O. Shchederkina, N.N. Zavadenko, E.V. Orlova, V.N. Yakovleva, A.N. Zavadenko

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Morozov City Children's Clinical Hospital, Moscow

Для лечения эпилепсии у детей и подростков в амбулаторных условиях важны благоприятный фармакокинетический профиль антиэпилептического препарата с линейной кинетикой, стабильной концентрацией в крови, отсутствием клинически значимого взаимодействия с другими лекарствами. Этим требованиям соответствует леветинол (леветирацетам). Целью исследования явилась оценка применения Леветинола в условиях амбулаторной нейрорепедиатрической практики. Обследован 61 пациент в возрасте от 2 до 17 лет с различными формами эпилепсии. У 47 детей отмечались сопутствующие заболевания (неврологические, соматические, эндокринные), что потребовало особенно осторожного подхода к выбору антиэпилептического препарата. Леветинол назначался в терапевтической дозе от 30 до 70 мг/кг в сутки. На монотерапии находились 23 (37,7%) ребенка, в 54% (n=33) случаев применялась дуотерапия, в 8,1% (n=5) — три препарата. Положительный клинический эффект был достигнут у 53 детей — у большинства на 3-м месяце терапии: урежение приступов на 25% — у 2, на 50% — у 11, на 75% — у 3, отсутствие приступов в течение 3–5 мес — у 38 (62,2%). Леветинол (леветирацетам) продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость, в том числе у детей с сопутствующими заболеваниями, благодаря чему имеет преимущество перед другими препаратами для применения в амбулаторной нейрорепедиатрической практике.

Ключевые слова: дети, подростки, эпилепсия, амбулаторная практика, антиэпилептические препараты, леветирацетам.

The favorable pharmacokinetic profile of an antiepileptic drug with linear kinetics, stable blood concentration, and no clinical interaction with other agents is important in treating epilepsy in children and adolescents in the outpatient setting. Levetinol (levetiracetam) meets these requirements. Objective: to assess the use of Levetinol in outpatient neuropsychiatric practice. Sixty-one patients aged 2 to 17 years with different types of epilepsy were examined. Forty-seven children were observed to have concomitant (neurological, somatic, and endocrine) diseases, which required a particularly careful approach to choosing an antiepileptic drug. Levetinol was given in a therapeutic dose of 30 to 70 mg/kg/day. Twenty-three (37,7%) children were on monotherapy; 33 (54%) had duo therapy; 5 (8,1%) received 3 drugs. A positive clinical effect was achieved in 53 children — in most at 3 months of therapy: 25, 50, and 75% reductions in seizures in 2, 11, and 3 patients, respectively; no seizures within 3–5 months in 38 (62,2%) patients. Levetinol (levetiracetam) demonstrated a high therapeutic efficacy and good tolerability in patients, including children with comorbidities, owing to which it has an advantage over other medicaments used in outpatient neuropsychiatric practice.

Key words: children, adolescents, epilepsy, outpatient practice, antiepileptic drugs, levetiracetam.

Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием, поражающим все возрастные группы населения [1]. Ее начало чаще всего приходится на детский и подростковый возраст. Распространенность эпилепсии среди детского и подросткового населения европейских стран составляет от 2,8 до 9,2 на 1000 [1].

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:93–99

Адрес для корреспонденции: Щедеркина Инна Олеговна — к.м.н., зав. неврологическим отделением Консультативного центра Морозовской детской городской клинической больницы

Яковлева Валентина Николаевна — врач того же отделения

Заваденко Александра Николаевна — к.м.н., врач того же отделения, асс. каф. неонатологии факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Орлова Екатерина Витальевна — врач того же отделения, асс. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

119034 Москва, Пожарский пер., д. 7

Заваденко Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой указанного учреждения

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

При лечении детей с эпилепсией необходим индивидуальный подход с учетом не только специфики течения заболевания, но и возраста ребенка, соматического и иммунного статуса, метаболических процессов, роли наследственных факторов, аллергических реакций и некоторых других особенностей [2]. В процессе диагностики эпилепсии требуется тщательная оценка анамнеза и описания пароксизмального (судорожного) состояния, выявление и, по возможности, устранение эпилептогенных факторов (например, опухоли), исключение провоцирующих приступы ситуаций. После подтверждения диагноза перед врачом встает вопрос о выборе антиэпилептического препарата. В детском возрасте особенно важно учитывать такие факторы, как форма эпилепсии и характер приступов, возраст и пол пациента, приверженность лечению (лекарственная форма, схема дозирования, обеспечивающие простоту использования, психологические аспекты, особенно у подростков), влияние болезни на качество жизни, социальное функционирование, учеба, а также

затраты на терапию (как прямые, так и дополнительные) и доступность препарата.

На современном этапе большое внимание уделяется лечению пациентов с хроническими заболеваниями, к которым относится эпилепсия, в амбулаторных условиях, сокращению количества необоснованных госпитализаций. В связи с этим большое значение приобретает выбор антиэпилептического препарата. Лекарственное средство должно быть высокоэффективным и одновременно иметь минимальный риск возникновения побочных эффектов, быть удобным в применении, не требовать в процессе лечения частого контроля лабораторных показателей крови и мочи, многократного проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Современным антиэпилептическим средством, применяемым детскими epileptологами и удовлетворяющим перечисленным требованиям, является Леветинол® (леветирацетам). Он обладает широким спектром терапевтического действия: эффективен при большинстве эпилептических приступов (генерализованных и парциальных), применяется как в комбинированном лечении, так и в монотерапии эпилепсии [3–5].

Леветинол обладает уникальным механизмом действия, отличным от других антиэпилептических средств: связывается с транспортным белком SV2A синаптических везикул в пресинаптических терминалях, тем самым ингибируя выход кальция из нейрона. Кроме того, леветирацетам ингибирует калиевые каналы N-типа в гиппокампе, снижает активность негативных модуляторов ГАМК- и глициновых рецепторов,

подавляет избыточную синхронизацию нейронов [3]. Для амбулаторной практики особенно важны благоприятный фармакокинетический профиль с линейной кинетикой (концентрация в крови нарастает пропорционально дозе препарата), стабильностью концентрации в крови (достигается через 2 дня после начала приема препарата дважды в день), отсутствием клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами, что отличает его от традиционных антиэпилептических препаратов.

Целью исследования явилась оценка применения Леветинола в условиях амбулаторной нейропедиатрической практики.

Характеристика детей и методы исследования

На базе неврологического отделения консультативного центра Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы наблюдаются дети с различными формами эпилепсии. Нами проанализированы данные из историй болезни детей с эпилепсией, у которых при лечении применялся Леветинол® (леветирацетам). Всего обследован 61 пациент (31 девочка и 30 мальчиков), в возрасте от 2 до 17 лет: 18 детей от 2 до 6 лет, 19 — от 7 до 11 лет, 24 — от 12 до 17 лет. Диагностика эпилепсии осуществлялась на основании результатов клинического обследования, видео-ЭЭГ-мониторирования, нейровизуализации (компьютерная, магнитно-резонансная томография — МРТ). Формы эпилепсии у наблюдавшихся пациентов представлены в табл. 1.

У пациентов отмечались различные типы приступов: типичные и атипичные абсансы, миоклониче-

Таблица 1. Формы эпилепсии, с которыми наблюдались дети, получавшие лечение Леветинолом

Форма эпилепсии	Количество пациентов	
	абс.	%
Детская абсансная	3	4,9
Юношеская абсансная	2	3,3
Идиопатическая генерализованная с изолированными генерализованными судорожными приступами	4	6,5
Юношеская миоклоническая	8	13,1
Миоклония век с абсансами (синдром Живонса)	2	3,2
Синдром Дузе (миоклонически-астатическая)	1	1,6
Роландическая	4	6,5
Идиопатическая фокальная (затылочная)	6	9,7
Криптогенная фокальная	12	19,7
Симптоматическая фокальная	14	22,9
Атипичная роландическая	1	1,6
Синдром Леннокса—Гасто	2	3,2
Синдром Драве	1	1,6
Эпилептическая энцефалопатия	1	1,6
Всего	61	

ские, вторично-генерализованные, генерализованные тонико-клонические, сложнопарциальные (гемиклонические, гемифациальные, версивные, фациобрахиальные, диалептические), миоклонии век с абсансами, вегетативные. Диагностированы разные формы эпилепсии: фокальные (идиопатические, криптогенные и симптоматические) эпилепсии, идиопатические генерализованные (детская абсансная и юношеская абсансная, юношеская миоклоническая, с изолированными генерализованными приступами), синдром Драве, синдром Леннокса—Гасто, синдром Живонса, атипичная роландическая эпилепсия, синдром Дузе. Чаще всего в наблюдавшейся группе пациентов отмечались симптоматическая (22,9%) и криптогенная (19,6%) фокальные эпилепсии, юношеская миоклоническая эпилепсия (13%). Треть пациентов — 21 (34,4%) имела только один тип приступов, чаще всего это были абсансы, миоклонии или генерализованные тонико-клонические приступы.

Изменения на МРТ головного мозга выявлены у 13 (21,3%) наблюдавшихся пациентов и были представлены следующими патологическими процессами: субатрофия корковая — у 5, резидуальная лейкопатия — у 2, арахноидальные кисты — у 4, кистозно-глиозные изменения — у 2.

Результаты

На момент начала приема Леветинила длительность течения эпилепсии составляла от 2 мес до 10 лет. Препарат назначался в терапевтической дозе от 30 до 70 мг/кг в сутки.

На монотерапии Леветинилом находились 23 (37,7%) ребенка. В 6 случаях Леветинил был первым препаратом, с которого стартовала терапия эпилепсии. Формами эпилепсии, при которых Леветинил использовался в качестве стартовой монотерапии, были: идиопатическая генерализованная с изолированными генерализованными судорожными приступами, юношеская миоклоническая, детская абсансная, синдром Живонса, роландическая, идиопатическая затылочная (синдром Панайотопулоса). У 17 из 23 пациентов, получавших монотерапию, замена на Леветинил производилась после неэффективности лечения первым/вторым назначавшимся антиэпилептическим препаратом (недостаточная эффективность, возникновение побочных эффектов, ухудшение на ЭЭГ) и, что немаловажно, из-за негативного отношения родителей к «старым» антиэпилептическим средствам. Перевод на монотерапию Леветинилом с других препаратов чаще всего осуществлялся при идиопатических формах (идиопатической фокальной, роландической эпилепсии, детской абсансной, юношеской абсансной, юношеской миоклонической эпилепсии).

В 54% ($n=33$) случаев применялась дуотерапия, в 8,1% ($n=5$) — назначались 3 препарата. На трех препаратах находились дети с атипичной роландической эпилепсией и детским церебральным параличом (ДЦП).

Наиболее часто Леветинил® (леветирацетам) при комбинированной терапии сочетался со следующими антиэпилептическими средствами: вальпроевой кислотой — у 19 детей, карбамазепином — у 5, окскарбазепином — у 2, топираматом — у 2, фризидомом — у 2, ламотриджином — у 1, сабрилом — у 1, стирипентолом — у 1.

Обычно необходимость в комбинированной противосудорожной терапии возникала при недостаточной эффективности монотерапии и возникновении побочных эффектов первого (второго) препарата: изменение показателей крови, выпадение волос, боли в животе, данные фармакомониторинга, прибавка массы тела при приеме вальпроевой кислоты; появление солей в моче, заторможенность при приеме топирамата; аллергическая сыпь — при лечении ламотриджином; головокружение при лечении окскарбазепином; изменения биохимических показателей крови (трансаминазы, щелочная фосфатаза) при лечении карбамазепином.

Положительный клинический эффект был достигнут у 53 детей — у большинства на 3-м месяце терапии (у ряда пациентов после коррекции дозы), а в некоторых случаях уже на 1–2-м месяце лечения, в том числе:

- урежение приступов на 25% — у 2 детей;
- урежение на 50% — у 11;
- урежение на 75% — у 3;
- отсутствие приступов в течение 3–6 мес — у 38 (62,2%).

Отсутствие клинического эффекта (сохранение приступов) через 3–6 мес терапии Леветинилом зафиксировано только у 5 (8,1%), а у 2 детей с обширными кистозно-глиозными изменениями на МРТ наблюдалось учащение приступов. Все эти пациенты страдали тяжелыми формами эпилепсии: симптоматическими фокальными, атипичной роландической, синдромом Леннокса—Гасто, синдромом Драве.

Из 6 пациентов, находящихся на стартовой монотерапии Леветинилом, клинической ремиссии достигли четверо: с юношеской миоклонической эпилепсией и идиопатической генерализованной эпилепсией с генерализованными судорожными приступами. У 9 из 17 пациентов на монотерапии Леветинилом (после смены монотерапии) достигнута клиническая ремиссия, остальным через 3–6 мес к лечению был дополнительно назначен второй антиэпилептический препарат (вальпроевая кислота, окскарбазепин, ламотриджин).

В 2 случаях препарат был отменен через 3 мес приема из-за неэффективности (учащения приступов), у 5 пациентов — через 6 мес приема и наращивания дозы до достижения терапевтического эффекта.

Большинство (78,7%) пациентов хорошо переносили терапию Леветинилом, и она не сопровождалась нежелательными явлениями. Побочные явления за время приема препарата возникли у 13 (21,3%) пациентов и были представлены: нарушением сна (прерывистостью) у 6, усилением тиков — у 1, раздра-

жительностью, агрессивностью — у 5, аллергической сыпью — у 1. Важно отметить, что ни в одном случае побочные эффекты не были настолько значительными, чтобы потребовалась отмена препарата. Обращал на себя внимание тот факт, что дети с данными побочными эффектами и до начала приема Леветинола имели проблемы со сном, невротические реакции.

При динамической оценке ЭЭГ на фоне приема Леветинола (проведена у 39 пациентов) только в 4 случаях (после 6 мес лечения) отмечено исчезновение и значительное снижение индекса эпилептиформной активности, (преимущественно диффузной пик-полипик-волновой активности). При изначально зарегистрированной фокальной эпилептиформной активности, особенно на фоне регионального замедления, наличия доброкачественных эпилептиформных разрядов детства, влияние препарата на картину ЭЭГ было слабовыраженным (отсутствовало через 3–6 мес).

Важными факторами, определяющими выбор антиэпилептического препарата, помимо типа приступов, формы эпилепсии, возраста, являются коморбидные нарушения. В табл. 2 перечислены сопутствующие заболевания, которые отмечались у 47 из 61 обследованного пациента с эпилепсией, что потребовало особенно осторожного подхода к выбору антиэпилептического средства. В частности, сопутствующие неврологические нарушения отмечались у 25 пациентов. Они были представлены ДЦП (у 5 пациентов), пороками развития головного мозга (у 1 — аномалия Арнольда—Киари, у 1 — гипоплазия мозолистого тела). Задержка нервно-психического

развития наблюдалась у 12 детей, общее недоразвитие речи — у 4, синдром дефицита внимания и гиперактивности — у 1, тики — у 1. В ходе динамического наблюдения обращало на себя внимание отсутствие негативного влияния Леветинола® (леветирацетам) на состояние высших психических функций как во всей группе обследованных, так и у пациентов с коморбидными неврологическими нарушениями.

Соматическая отягощенность имела место в 6 случаях и была представлена заболеваниями желудочно-кишечного тракта (у 4 детей), заболеванием почек (у 1), дерматитом (у 1), хронической вирусной инфекцией (у 1). Эндокринными заболеваниями страдали 13 пациентов, в том числе у 5 были нарушения менструального цикла, у 4 — гиперинсулинизм, у 3 — экзогенно-конституциональное ожирение, у 1 — сахарный диабет. Следует подчеркнуть, что ни у одного из пациентов с соматической отягощенностью и эндокринными расстройствами назначенное лечение Леветинолом не сопровождалось нарастанием указанных нарушений.

Обсуждение

К настоящему времени в нейрорепедиатрической практике накоплены данные о том, что леветирацетам в качестве дополнительной терапии обладает высокой эффективностью при разных типах эпилептических приступов (как парциальных, так и генерализованных), а при ряде форм эпилепсии может успешно применяться в качестве монотерапии [3–7]. При этом для него характерны довольно быстрое достижение терапевтического эффекта и хорошая переносимость у детей и подростков.

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у обследованных пациентов с эпилепсией

Сопутствующие заболевания	Число пациентов
Неврологические нарушения	
Детский церебральный паралич	5
Пороки развития мозга	2
Задержка нервно-психического развития	12
Общее недоразвитие речи	4
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	1
Тики	1
Соматическая отягощенность	
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4
Заболевание почек	1
Дерматит	1
Хроническая цитомегаловирусная и герпетическая инфекция (тип 6)	1
Эндокринные заболевания	
Нарушение менструального цикла	5
Гиперинсулинизм	4
Экзогенно-конституциональное ожирение	3
Сахарный диабет	1
Всего	47

Леветирацетам имеет благоприятный профиль безопасности — невысокую частоту нежелательных эффектов, отсутствие негативного влияния на когнитивные функции. Одновременно препарат обладает противосудорожным синергизмом со многими антиэпилептическими препаратами, не проявляя синергизма по нейротоксическим эффектам. Отсутствуют клинически значимые фармакокинетические взаимодействия как с антиэпилептическими, так и с другими лекарственными средствами. Поэтому он может считаться оптимальным препаратом для комбинированного лечения эпилепсии.

Перечисленные характеристики приводят к улучшению приверженности лечению со стороны пациентов и родителей, что имеет большое значение в амбулаторной практике. Этому способствуют также простота и удобство его применения — простая схема титрования дозы, прием 2 раза в день независимо от еды. Кроме того, назначение препарата не требует определения его концентрации в сыворотке крови и лабораторного мониторинга (анализов крови, мочи, определения активности печеночных ферментов).

Хорошо известно, что бремя эпилепсии усиливается при наличии сопутствующих заболеваний [8]. Длительное лечение леветирацетамом, проводимое в амбулаторных условиях, хорошо переносится и не сопровождается клинически значимыми лекарственными взаимодействиями. Это имеет особое значение для пациентов с эпилепсией, получающих политерапию, а также имеющих сопутствующие заболевания, по поводу которых помимо антиэпилептического назначаются препараты других групп. Лекарственные взаимодействия могут ухудшать как эффективность, так и переносимость противоэпилептической терапии. Леветирацетам — антиэпилептический препарат нового поколения, имеющий линейный фармакокинетический профиль, обладает явным преимуществом перед другими лекарственными средствами лечения детей и подростков с эпилепсией и сопутствующей патологией.

У детей с эпилепсией умственная отсталость и регресс в психическом развитии отмечаются лишь при ограниченном числе форм заболевания. Большинство пациентов с эпилепсией имеют сохранный интеллект и могут обучаться по программе общеобразовательной школы. Однако не менее чем у 50% из них наблюдаются поведенческие и эмоциональные нарушения, трудности в обучении [4]. В основе познавательных трудностей лежит повреждение мозговых структур, локализация эпилептического очага, характер, тяжесть и частота приступов, наличие субклинической эпилептиформной активности на ЭЭГ, перенесенный эпилептический статус, недостаточная эффективность либо побочные эффекты антиэпилептического препарата. Как показали многолетние катamnестические исследования, последствия эпилепсии с началом в детстве часто сохраняются вплоть до взрослого возраста и определяются рано проявив-

шимися сопутствующими когнитивными, поведенческими и эмоциональными расстройствами [4]. Учитывая это, процесс лечения эпилепсии у детей должен включать специальные меры, направленные на своевременное и наиболее полное преодоление когнитивных, поведенческих и эмоциональных нарушений.

Наличие задержки нервно-психического развития определяет тактику врача при ведении ребенка с эпилепсией. Если эта задержка возникла в результате текущего эпилептического процесса, то основные усилия должны быть направлены на купирование приступов и подавление эпилептиформной активности на ЭЭГ. Если же ребенок имел нормальный интеллект до начала приступов, то приоритет отдается препарату, эффективному при имеющемся типе приступов и минимально влияющему на когнитивные функции. Преимущество леветирацетама в таких случаях связано с тем, что он не только не имеет негативного влияния на состояние высших психических функций, но и при длительном применении оказывает на них положительное действие. Как показали исследования, терапия леветирацетамом способствует улучшению показателей памяти, внимания, времени реакции, организации и контроля психических и моторных процессов [9].

При выборе препарата как для стартовой терапии эпилепсии, так и политерапии помимо типа эпилептических приступов и формы эпилепсии у детей и подростков важно учитывать особенности соматического статуса. В нашей группе обследованных выбор Леветинила у пациентов с нарушениями углеводного обмена (сахарный диабет, врожденный гиперинсулинизм) определялся преимуществами фармакокинетики препарата, отсутствием негативного влияния на обменные процессы. Не менее важным является отсутствие взаимодействия Леветинила с другими препаратами, что имело значение при его выборе для назначения пациентам с сопутствующими хроническими соматическими заболеваниями.

Заключение

Леветинил® (леветирацетам) продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность, в частности, в достижении ремиссии, у детей как с генерализованными, так и с фокальными формами эпилепсии. Наибольший клинический эффект был отмечен при идиопатических формах. Леветинил показал высокий уровень безопасности и хорошую переносимость, что позволяет применять его в политерапии эпилепсии, в том числе у детей с сопутствующими неврологическими, соматическими и эндокринными заболеваниями, требующими особенно осторожного подхода к выбору антиэпилептического препарата. Леветирацетам — современный стандарт качества лечения эпилепсии, имеющий преимущество перед другими антиэпилептическими средствами для применения в амбулаторной нейрорепедиатрической практике.

ЭПИЛЕПСИЯ –

НЕ ПОВОД ОТКЛЮЧАТЬСЯ

Реклама

Международное непатентованное название

Леветирацетам

Формы выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой по 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой по 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную

Показания к применению

- В качестве монотерапии для лечения парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет с впервые установленным диагнозом эпилепсия.
- В качестве вспомогательной терапии для лечения:
 - парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией с 6 лет;
 - миоклонических судорог у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет;
 - первично генерализованных тонико-клонических судорог у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с 12 лет.



РУ № ЛП-002021 от 05.03.2013

Телефон горячей линии:

8-800-333-43-76

(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

1. Ben-Menachem E., Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group // *Epilepsia*. – 2000. – V. 41. – P. 1276-1283.

2. Boon P., Chauvel P., Pohlmann-Eden B. et al. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 48: 77—89.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаузер В.А. Описательная эпидемиология эпилепсии. В кн.: Современная эпилептология: проблемы и решения. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М: ООО «Буки-Веди» 2015; 33–104 (Hauser W.A. The descriptive epidemiology of epilepsy. In: Current Epileptology: problems and solutions. E.I. Gusev, A.B. Guecht (eds). Moscow: ООО «Buki-Vedi» 2015; 33–104.)
2. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Профилактика осложнений и оценка безопасности антиэпилептической терапии у детей. В кн.: Современная эпилептология: проблемы и решения. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М: ООО «Буки-Веди» 2015; 471–489 (Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. Prevention of complications and safety assessment of antiepileptic therapy in children. In: Current Epileptology: problems and solutions. E.I. Gusev, A.B. Guecht (eds). Moscow: ООО «Buki-Vedi» 2015; 471–489.)
3. Lyseng-Williamson K.A. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. CNS Drugs 2011; 25: 10: 901–905.
4. Arzimanoglou A., Aicardi J. Эпилепсия и другие пароксизмальные расстройства. В кн.: Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ.; под ред. А.А. Скоромца. М: БИНОМ 2013; 2: 644–738 (Arzimanoglou A., Aicardi J. Epilepsy and other paroxysmal disorders. In: Aicardi J., Bax M., Gillberg C. Diseases of the Nervous System in Childhood. Transl.; A.A. Skoromets (ed.). Moscow: BINOM 2013; 2: 644–738.)
5. Детская неврология. Клинические рекомендации, вып. 1. Под ред. В.И. Гузевой. М: ООО «МК» 2014; 265–327 (Child Neurology. Clinical Guidelines, Vol. 1. V.I. Guzeva (ed.). Moscow: ООО «МК» 2014; 265–327.)
6. Балакирева Е.А., Неретина А.Ф. О применении леветиретама при эпилепсии у детей. Казан мед журн 2009; 90: 5: 641–644 (Balakireva E.A., Neretina A.F. The usage of levetiracetam in epileptic children. Kazan med zhurn 2009; 90: 5: 641–644.)
7. Белоусова Е.Д. Рациональная политерапия эпилепсии у детей. Журн неврол и психиат 2014; 114: 4: 2: 35–40 (Belousova E.D. Rational polytherapy of epilepsy in children. Zhurn nevrol i psikhiat 2014; 114: 4: 2: 35–40.)
8. Перукка Э. Эпилепсия как излечимое заболевание мозга: проблемы и перспективы. В кн.: Современная эпилептология: проблемы и решения. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М: ООО «Буки-Веди» 2015; 9–31 (Perucca E. Epilepsy as the treatable brain disease: global challenges and the way forward. In: Current Epileptology: problems and solutions. E.I. Gusev, A.B. Guecht (eds). Moscow: ООО «Buki-Vedi» 2015; 9–31.)
9. Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. Ther Adv Neurol Disord 2011; 4: 6: 385–407.

Поступила 20.05.15

Научно-практическая конференция «СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ В ПРАКТИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ»

8–9 октября в Москве состоится научно-практическая конференция «Современная диагностика и лечение в практической неврологии».

Приглашаются практикующие врачи-неврологи, а также специалисты смежных специальностей, руководители ЛПУ и частных клиник.

В рамках конференции пройдет обсуждение ключевых проблем, с которыми практикующие врачи сталкиваются ежедневно: вопросы диагностики, профилактики и лечения, а также междисциплинарные взаимоотношения в ведении пациентов. Практическая часть конференции включает в себя мастер-класс по анализу патологий, выявляемых по МРТ-диагностике. Помимо этого, в рамках конференции пройдет специализированная выставка современных лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинских изданий.

Свои доклады представят ведущие специалисты, практикующие врачи, доктора медицинских наук, профессора, среди которых детский эпилептолог с мировым именем Андрей Сергеевич Петрухин и врач-эпилептолог, вице-президент Объединения врачей-эпилептологов и пациентов России Кира Владимировна Воронкова.

Каждому участнику, посетившему конференцию, будет выдан сертификат.

Конференция проводится при поддержке Ассоциации междисциплинарной медицины. Организаторы: сеть центров «МРТ24», Академическая клиника на базе НИИ им. Н.Н. Бурденко «Сесиль», учебный центр Инновационной медицины «Сесиль».

Подробная информация и запись на конференцию на сайте **neurology-msk.ru**

Тел: +7 916 785 93 86; +7 (495) 540-540-3 доб. 127

Адрес: г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

E-mail: doc@mrt24.ru

Опыт применения Ликопида для санации постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей

Л.Н. Милютина, А.О. Голубев

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Experience with Likopid for sanitation of postinfectious Salmonella carriage in children

L.N. Milutina, A.O. Golubev

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow

В настоящее время актуальна проблема своевременной диагностики и оптимальной терапии длительного бактерионосительства при сальмонеллезе у детей. Цель работы — определение клинической и иммунологической эффективности отечественного иммуномодулятора ликопида при сальмонеллезном постинфекционном бактерионосительстве у детей. Под наблюдением находились 28 детей с постинфекционным носительством сальмонелл и при неэффективности предшествующей терапии. Дети получали Ликопид в дозе 1 мг один раз в сутки в течение 10 дней тремя курсами с перерывом 20 дней. Методы исследования: бактериологическое исследование кала, иммунологические исследования крови — показатели фагоцитоза, иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, субпопуляций лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), реакция торможения миграции лейкоцитов. Установлена санирующая эффективность ликопида у 96,4% детей, что сопровождалось повышением фагоцитарных индексов, ИРИ, миграции лейкоцитов. Для профилактики и лечения постинфекционного бактерионосительства предложен новый алгоритм ведения детей, перенесших сальмонеллез: бактериологическое обследование детей группы «риска» по затягиванию бактериовыделения и использование ликопида в указанной дозе тремя курсами с последующим четырехкратным бактериологическим исследованием кала.

Ключевые слова: дети, сальмонелла, бактерионосительство, иммунитет, Ликопид.

The timely diagnosis and optimal treatment of long-term bacterial carriage in children with salmonellosis is a relevant problem now. Objective: to determine the clinical and immunological efficacy of the Russian immunomodulator Likopid during postinfectious carriage of salmonellosis in children. Patients. Twenty-eight children who were postinfectious Salmonella carriers and had been previously ineffectively treated were followed up. They received Likopid in a dose of 1 mg once daily as three cycles at a 20-day interval. Methods. Bacteriological fecal examination and immunologic blood tests (indicators of phagocytosis, immunoglobulins IgG, IgM, IgA, lymphocyte subpopulations, immunoregulatory index (IRI), and lymphocyte migration inhibition reaction) were carried out. Results. Likopid was found to be an effective sanitizer in 96,4% of the children, which was accompanied by increases in phagocytic indices, IRI, and leukocyte migration. To prevent and treat postinfectious bacterial carriage, a new algorithm for management of children with prior salmonellosis was proposed, which encompassed bacteriological examination of risk-group children in delaying bacterial excretion and use of Likopid in the above dose as 3 cycles with further quadruple bacteriological fecal examination.

Key words: children, salmonella, bacterial carriage, immunity, Likopid.

Острые кишечные инфекции продолжают занимать ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая только острым респираторным заболеваниям и гриппу [1]. В настоящее время ведущее место в этиологической структуре острых кишечных инфекций занимают вирусные диареи, преимущественно ротавирусной этиологии [2]. Однако и бактериальные инфекции не потеряли своей значимости, а среди них в нашей стране, как и во всем мире, на первое место выходят сальмонеллезы. По данным официальной статистики, в Российской Федерации заболеваемость сальмонеллезами

детей до 14 лет — после некоторого снижения в конце 90-х годов XX века — вновь начала расти, достигла максимума в 2008 г. (117 на 100 000) и начала снижаться только в последние два года, превышая при этом общую заболеваемость почти в 3 раза.

За последние 40 лет произошла смена доминирующего серовара с *S.typhimurium* на *S.enteritidis* [3, 4], что сопровождалось изменениями эпидемиологических закономерностей и клинических проявлений болезни [5]. Установлено, что современный сальмонеллез распространяется чаще среди детей 1–7 лет, не организованных в детские коллективы, с преимущественно пищевым путем инфицирования, часто в семейных очагах и у каждого третьего ребенка протекает сочетанно с ротавирусной инфекцией. Заболевание характеризуется дизентериеподобным и нередко тяжелым течением не только у детей раннего возраста, но и даже чаще у более старших детей и характеризуется распространенным поражением желудочно-кишечного тракта (гастроэнтероколиты) [6, 7].

© Л.Н. Милютина, А.О. Голубев, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:100–107

Адрес для корреспонденции: Милютина Людмила Никоновна — д.м.н., в.н.с. клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

111123 Москва, ул. Новогиреевская, д.3а

Голубев Андрей Олегович — к.м.н., педиатр-инфекционист Детской городской поликлиники №23, филиал №1

115404 Москва, ул. Бирюлевская, д. 25

Одной из важнейших проблем современных сальмонеллезов у детей является постинфекционное бактерионосительство. Известно, что носительство (персистенция) возбудителя — это своеобразная форма инфекционного процесса, сосуществование (симбиоз) патогенных микробов и организма хозяина без внешних проявлений болезни. Это универсальное свойство, характерное для большинства инфекционных агентов, имеет большую эпидемиологическую значимость, так как не только способствует сохранению возбудителя в межэпидемический период [8], но и, как установлено в последние годы, является дополнительным механизмом развития эпидемического процесса в связи с возможностью трансформации в манифестную форму болезни [9].

Сведения в литературе о частоте и длительности постинфекционного бактерионосительства при сальмонеллезах у детей немногочисленны и противоречивы — частота от 0,1 до 10% [10–12]. Ранее нами было установлено повторное выделение сальмонелл после курса этиотропной терапии у $1/3$ детей в годы преобладания чувствительных к антибиотикам штаммов *S. enteritidis* и у $2/3$ — в годы роста их лекарственной резистентности [13]. При изучении длительности постинфекционного бактерионосительства в катамнезе оказалось, что каждый пятый ребенок продолжает выделять сальмонеллы в течение 1,5 мес и более, при этом значительно чаще (у 42,1%) — при неадекватной терапии (повторные — три и более — курсы антибиотиков) [14]. Таким образом, проблема активного выявления и оптимизации терапии постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей очень актуальна.

Известно, что в формировании сальмонеллезного бактерионосительства играют роль как особенности макроорганизма (генетические факторы, состояние желчного пузыря), так и свойства возбудителя и его взаимодействие с эпителиоцитами и клетками иммунной системы. Так, установлено, что персистенции сальмонелл способствуют: наличие HLA-B27-антигена [15], застойные явления в желчном пузыре [16], антилизоцимная активность сальмонелл [10]. Сальмонеллы способны не только выживать в эпителиальных клетках [17], но и перемещаться из инфицированных в неинфицированные [18]; могут не только разрушать макрофаги, но и размножаться в них, формируя вакуоль с мембраной, защищающей от компонентов врожденного иммунитета [19]. В санации от сальмонелл участвуют все звенья иммунного ответа [20–22], что было подтверждено и нашими предыдущими исследованиями [23]. Так, было установлено, что при длительном (1,5 мес и более) бактериовыделении сальмонелл достоверно снижаются по сравнению с нормой показатели индуцированной хемилюминесценции, уровень иммуноглобулинов IgG и IgM, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) и, особенно, показатели миграции лейкоцитов в реак-

ции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) — у 78,6–90,5% против 1,1–3,7% детей при меньших сроках бактериовыделения. Сочетанное снижение показателей разных звеньев иммунитета выявлялось только при длительном бактерионосительстве. Все это является патогенетическим обоснованием целесообразности использования иммунокорригирующей терапии для санации этих детей.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется огромное количество разнообразных иммунопрепаратов. Из них наиболее приближенными к естественным условиям влияния на иммунные процессы в организме являются иммуномодуляторы микробного происхождения [24], поскольку известно, что именно нормальная микрофлора способствует становлению, развитию и поддержанию иммунной защиты ребенка. Наиболее перспективны из этой группы препараты третьего поколения — максимально очищенные, содержащие минимальные биологически активные фрагменты бактерий, а из них — отечественный иммуномодулятор Ликопид® (ЗАО «Пептек», регистрационный номер ЛС-0011438-230911). Ликопид — глюкозаминилмурамилдипептид — полусинтетический аналог мурамилдипептида — минимального биологически активного универсального фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Впервые мурамилдипептид был выделен во Франции в 70-х годах XX века из туберкулезных микобактерий и было показано его адьювантное и иммуностропное действие [25]. А в 80-е годы того же столетия уже отечественными учеными в Институте биоорганической химии были выделены подобные мурамилдипептиды из лактобактерий *Bulgaris*, обладавшие большей иммуногенностью и меньшей токсичностью. Далее был синтезирован глюкозаминилмурамилдипептид и препарат Ликопид [26]. В 1995 г. Ликопид был разрешен для применения в клинической практике, в 1996 г. удостоен Премии Правительства Российской Федерации, а с 1998 г. разрешен и успешно применяется в педиатрии.

Преимуществом Ликопида является то, что он представляет собой один из немногих иммунопротекторов с известным механизмом действия (рис. 1), установленном в том же институте [27]. В клетках врожденного иммунитета (моноцитах, лейкоцитах, дендритных клетках и др.) найден сигнальный рецептор — белок NOD-2, который, взаимодействуя внутри фагоцита с глюкозаминилмурамилдипептидом, активизирует регуляторный фактор транскрипции NF- κ B. Последний проникает в ядро и запускает синтез каскада биологически активных веществ и прежде всего, провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины-1, -6, -12, фактор некроза опухоли- α , колониестимулирующий фактор и др.). Цитокины, с одной стороны, активируют фагоциты, усиливая их микробицидные и цитотоксические свойства. С другой стороны, происходит активация зрелых и наивных

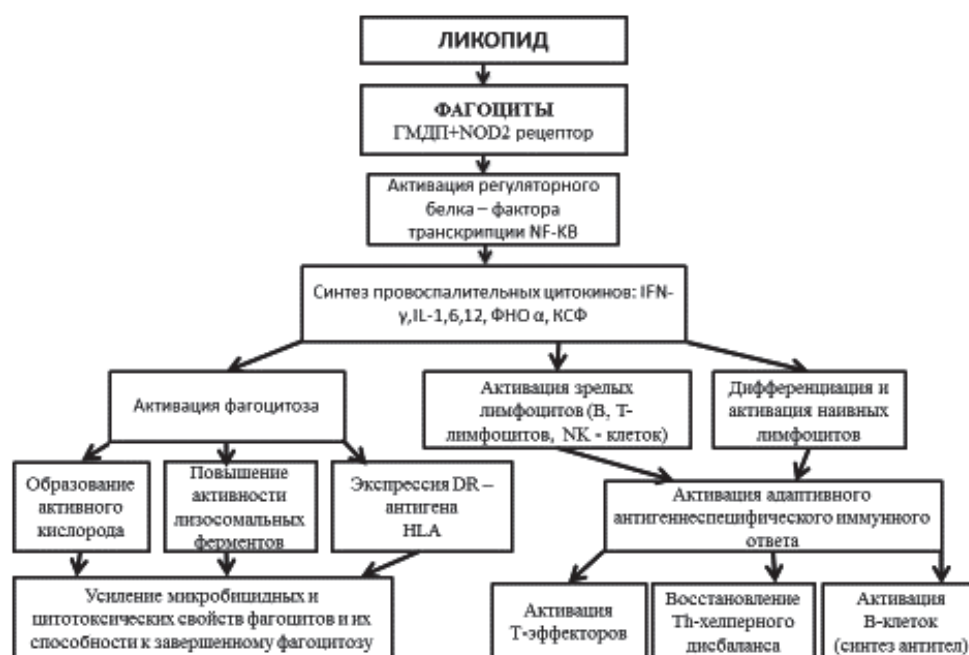


Рис. 1. Механизм действия Ликопида

ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид; КСФ – колониестимулирующий фактор.

лимфоцитов с дальнейшей активацией Т-эффекторов, В-клеток и восстановлением Т-хелперного дисбаланса. Таким образом, Ликопид, будучи природным иммуномодулятором, активизирует все звенья иммунного ответа через макрофагально-моноцитарную систему, как это происходит в естественных условиях. Установлено, что Ликопид оказывает не только противоинфекционное и противоаллергическое, но и противоопухолевое действие [28].

Многолетними клиническими исследованиями доказана безопасность и клиническая эффективность Ликопида при широком спектре заболеваний у детей – инфекционных и аллергических, в том числе: для профилактики и лечения ОРЗ у часто болеющих детей [29]; при затяжном течении бактериальных и грибковых инфекций у новорожденных [30, 31]; при различных формах герпетических инфекций у новорожденных и детей раннего возраста [32]; в комплексной терапии острых

Таблица. Характеристика детей, получивших лечение препаратом Ликопид

Параметр	Число детей	
	абс.	%
Возраст детей:		
– до года	4	14,3
– 1–3 года	15	53,6
– 3 года и старше	9	32,1
Этиология сальмонеллеза:		
– <i>S. enteritidis</i>	16	57,1
– <i>S. typhimurium</i>	4	14,3
– прочие	8	28,6
Тяжесть болезни:		
– легкая	4	14,3
– среднетяжелая	20	71,4
– тяжелая	4	14,3
Клинические варианты болезни:		
– гастроэнтерит	3	10,7
– гастроэнтероколит	13	46,4
– энтероколит	12	42,9
Отягощенный преморбидный фон	21	75,0
Длительность бактериовыделения до начала лечения:		
– до 1,5 мес	9	32,1
– от 1,5 до 3 мес	7	25,0
– от 3 мес и более	12	42,9

и хронических гепатитов у детей [33]; при различных формах atopических заболеваний [34, 35]. Имеются единичные сообщения и о санирующей эффективности Ликопида в отношении разных возбудителей. Так, установлено, что он способствует прекращению выделения микобактерий при туберкулезе у взрослых [33, 36]; повышает эффективность антихеликобактерной терапии при хронических гастритах и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у взрослых [37, 38], а также способствует элиминации условно-патогенных микроорганизмов и грибов *Candida* при дисбиозах у детей [39]. Для санации бактерионосителей сальмонелл Ликопид ранее не использовался.

Цель настоящей работы — определение клинической и иммунологической эффективности Ликопида при постинфекционном сальмонеллезном бактерионосительстве у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Изучена санирующая эффективность Ликопида у 28 детей, перенесших сальмонеллез и продолжавших выделять сальмонеллы после курса комплексной терапии при отсутствии дисфункций со стороны желудочно-кишечного тракта. Характеристика детей представлена в таблице. Преобладали дети в возрасте старше 3 лет (85,7%), перенесшие среднетяжелую форму болезни (71,4%), протекавшей с поражением толстой кишки (89,3%). В этиологической структуре сальмонеллы *Enteritidis* составили только половину, из остальных возбудителей преобладали *S.typhimurium*, *S.infantis*, *S.virchow*, полирезистентные к антибиотикам. Большинство детей имели отягощенный преморбидный фон. Длительность бактериовыделения к моменту начала терапии Ликопидом у большинства детей была 1,5 мес и более, в том числе почти у половины — более 3 мес. Предшествующая терапия у всех детей оказалась неэффективной (рис. 2). Все дети ранее получали антибактериальные препараты, в том числе более половины — повторными, а каждый третий — 3 и более курсами. Кроме того, все дети получали сальмонеллезный бактериофаг, КИП (или кипферон), преимущественно одним курсом, и пробиотики.

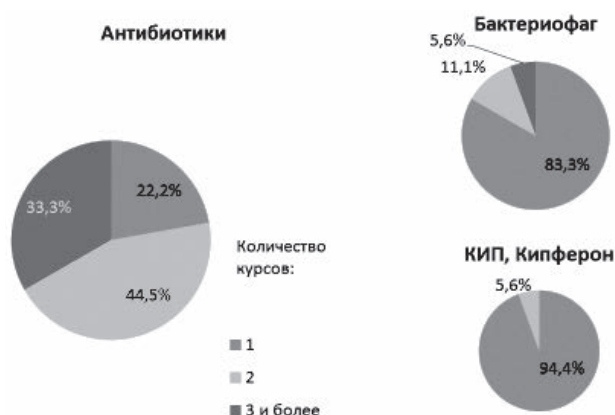


Рис. 2. Неэффективная предшествующая терапия детей, лечившихся Ликопидом.

Ликопид назначали детям в дозе 1 мг один раз в сутки в течение 10 дней тремя курсами с перерывом 20 дней. Критериями освобождения от возбудителя считались отрицательные результаты повторного бактериологического исследования кала — трехкратно через день и четвертый раз — через месяц.

У 7 детей был изучен иммунный статус до и после лечения Ликопидом. Исследования проводились в Институте иммунологии (зав. лабораторией — д.м.н. Б.В. Пинегин). Осуществляли оценку следующих параметров:

- показателей фагоцитоза (фагоцитарный индекс нейтрофилов, фагоцитарный индекс моноцитов, внутриклеточная бактерицидность лейкоцитов, хемилюминесценция спонтанная и индуцированная);
- уровня иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) в сыворотке крови;
- количества субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) и иммуnoreгуляторного индекса CD4+/CD8+ (ИРИ);
- показателя миграции лейкоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) при стимуляции неспецифической (фитогемагглютинином) и специфической (*S.enteritidis* и *S.typhimuricum*).

Статистический анализ проводили методом Вилкоксона с использованием компьютерной программы БИОСТАТ.

Результаты и обсуждение

В результате лечения Ликопидом от сальмонелл освободились 27 (96,4%) из 28 детей (рис. 3). Отсутствие эффекта установлено лишь у одного ребенка в возрасте 3,5 мес, продолжавшего выделять сальмонеллы в течение 4 мес. Поскольку у ребенка имелось большое количество отягощающих факторов в анамнезе (родился недоношенным в тяжелом состоянии за счет респираторного дистресс-синдрома; в период новорожденности оперирован по поводу низкой кишечной непроходимости и ущемленной паховой грыжи), нельзя было исключить у него наличия



Рис. 3. Санирующая и иммунологическая эффективность Ликопида у детей с постинфекционным бактериовыделением сальмонелл.

ФИН — фагоцитарный индекс нейтрофилов; ФИМ — фагоцитарный индекс моноцитов; ФГА — фитогемагглютинин.



Ликопид®
СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

**ЛИКОПИД 1 МГ - ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО
ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ ОТ 3 ДО 18 ЛЕТ И ВЗРОСЛЫХ**



- ✕ Хронические рецидивирующие инфекции дыхательных путей
- ✕ Герпесвирусные инфекции
- ✕ Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей

Дополнительная информация для специалистов на сайте www.LICOPID.RU



ЗАО «Пептек» www.peptek.ru т./ф.: +7 (495) 330-74-56

Свидетельство на товарный знак № 54239

Регистрационный номер ЛС -001438 от 23.09.2011



Рис. 4. Алгоритм ведения детей с постинфекционным бактериовыделением сальмонелл.

врожденного иммунодефицита. Все дети переносили лечение Ликопидом хорошо, побочных реакций, в том числе обострения аллергических заболеваний, не наблюдалось.

На рис. 3 представлены те показатели иммунного статуса, которые имели достоверную положительную динамику после курса лечения Ликопидом. Выявлено достоверное увеличение фагоцитарного индекса нейтрофилов и моноцитов, что свидетельствует об увеличении их поглотительной способности и повышении бактерицидной активности. Определено также достоверное повышение ИРИ и показателей миграции лейкоцитов в РТМЛ — как при неспецифической, так и при специфической стимуляции. Таким образом, высокая санирующая эффективность Ликопида при длительном сальмонеллезном бактерионосительстве у детей сопровождалась улучшением показателей как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Длительное сальмонеллезное бактерионосительство имеет не только эпидемиологическую, но и большую социальную значимость. С целью профилактики бактерионосительства мы рекомендуем выделять среди детей, перенесших сальмонеллез, группы риска по затягиванию санации от возбудителя. На основании наших многолетних предыдущих наблюдений и исследований в эту группу целесообразно включать следующих детей:

- с заболеваниями, вызванными полирезистентными к антибиотикам штаммами сальмонелл (*S.typhimurium*, *S.infantis*, *S.virchow* и др.);
- с сочетанным течением сальмонеллеза с вирусными (ротавирусными, ОРВИ) инфекциями;

- с множественными отягощающими факторами в анамнезе;
- получивших избыточное количество антибиотиков.

С целью своевременного выявления продолжающегося бактериовыделения и учитывая его дискретность таким детям показано более продолжительное бактериологическое обследование после выписки из стационара (не менее 3 раз) и проведение иммунологического исследования крови (РТМЛ). Рекомендуемая тактика ведения детей, перенесших сальмонеллез, с целью раннего выявления и лечения постинфекционного бактерионосительства представлена на рис. 4. В схему терапии антибиотики включать нецелесообразно и даже вредно (если нет клинически выраженного обострения или рецидива болезни). В качестве первой линии терапии (и профилактики) постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства целесообразно назначать сальмонеллезный бактериофаг (одновременно с КИП и желчегонными препаратами) одним или двумя курсами по 7 дней (с перерывом в 4 дня), а при их неэффективности — Ликопид. Детям из группы риска Ликопид рекомендуется назначать сразу — без предварительной фаготерапии.

Выводы

При длительном постинфекционном сальмонеллезном бактерионосительстве у детей, сопровождающемся нарушением всех звеньев иммунного ответа, патогенетически обосновано применение иммунокоррекции.

Преимуществом перед другими иммунопрепаратами имеет Ликопид — очечественный полусинтетиче-

ский иммуномодулятор микробного происхождения с известным механизмом действия и доказанной эффективностью и безопасностью применения у детей.

При использовании Ликопида санирующая эффективность получена у 96,4% детей с длительным постинфекционным бактерионосительством сальмонелл, что сопровождалось улучшением показате-

лей разных звеньев иммунного ответа (врожденного и адаптивного клеточного иммунитета).

Терапия Ликопидом (3 курса по 10 дней с 20-дневным перерывом между курсами) для санации от сальмонелл показана при неэффективности фаготерапии, а детям группы риска по затягиванию бактериовыделения — без предварительной фаготерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г. Сохранение здоровья нации — борьба с инфекционными и паразитарными заболеваниями. *Инфекционные болезни* 2007; 5: 10–14. (Onishchenko G.G. Maintaining the health of the nation - the fight against infectious and parasitic diseases. *Infektsionnye bolezni* 2007; 5: 10–14.)
2. Кудрявцев В.В., Миндлина А.Н., Герасимов Е.А. и др. К вопросу о распространении ротавирусной инфекции на различных территориях. *Эпидемиол и вакцинопрофилактика* 2014; 3: 76: 22–28. (Kudryavtsev V.V., Mindlina A.N., Gerasimov E.A. et al. On the spread of rotavirus infection in different areas. *Epidemiol i vaksinoprofilaktika* 2014; 3: 76: 22–28.)
3. Рожнова С.Ш., Фролочкина Т.И., Головина М.А. Эпидемиологическая ситуация по сальмонеллезам в России на рубеже веков. *Мат. VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов, паразитологов*. М 2012; 91–92. (Rozhnova S.SH., Frolochkina T.I., Golovina M.A. The epidemiological situation of salmonellosis in Russia at the turn of the century. *Materials VIII Congress of the All-Russian Society of epidemiologists, microbiologists, parasitologists*. М 2012; 91–92.)
4. Шубин Ф.Н. Зоонозный сальмонеллез в России. *Эпидемиол и вакцинопрофилактика* 2015; 1: 80: 28–30. (Shubin F.N. Zoonotic salmonellosis in Russia. *Epidemiol i vaksinoprofilaktika* 2015; 1: 80: 28–30.)
5. Милутина Л.Н., Рожнова С.Ш. Эволюция клинико-эпидемиологических особенностей сальмонеллез у детей. *Сборник трудов научной конференции «Исследования в области прикладных наук». Институт прикладных исследований, Арад, Израиль* 2013; 116–121. (Milutina L.N., Rozhnova S.SH. Evolution of clinical and epidemiological characteristics of salmonellosis in children. *Proceedings of the scientific conference “Research in the field of applied sciences.” Institute for Applied Research, Arad, Israel* 2013; 116–121.)
6. Гурьева О.В. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы этиотропной терапии сальмонеллеза *Enteritidis* у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2010; 26. (Gurieva O.V. Clinical and epidemiological features and issues of causal treatment *Enteritidis* salmonellosis in children: Abstract. of dis. ... candidate of med. sciences. М 2010; 26.)
7. Милутина Л.Н., Рублева О.В., Голубев А.О. и др. Практическое руководство по диагностике и лечению сальмонеллез у детей. М 2014; 93. (Milutina L.N., Rubleva O.V., Golubev A.O. et al. A practical guide to the diagnosis and treatment of salmonellosis in children. М 2014; 93.)
8. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Клинская Г.Д. и др. Саморегуляция паразитарных систем. М: Медицина 1987; 240. (Belyakov V.D., Golubev D.B., Klinskaya G.D. et al. Self-parasite systems. Moscow: Medicine 1987; 240)
9. Яковлев А.А. О возможных механизмах развития эпидемического процесса. *Эпидемиология и инфекционные процессы* 2014; 6: 52–56. (Yakovlev A.A. On possible mechanisms of development of the epidemic process. *Epidemiol i infektsionnye protsessy* 2014; 6: 52–56.)
10. Бухарин О.В., Усвятцев Б.Я. Бактерионосительство. Екатеринбург 1996; 203. (Bukharin O.V., Usvyattsev B.J. Bacteriocarrier. Ekaterinburg 1996: 203.)
11. Иванова В.В. *Инфекционные болезни у детей*. Ст-Петербург 2002; 926. (Ivanova V.V. *Infectious diseases in children*. St-Petersburg 2002; 928.)
12. Марри Д. *Инфекционные болезни у детей*. М: Практика 2006; 928. (Murri D. *Infectious diseases in children*. Moscow: Practice, 2006; 928.)
13. Милутина Л.Н., Голубев А.О., Гурьева О.В. и др. К вопросу о постинфекционном бактерионосительстве при сальмонеллезе у детей и путях его коррекции. *Журн инфектол* 2010; 2: 3: 126–127. (Milutina L.N., Golubev A.O., Gurieva O.V. et al. On the issue of post-infection of bacteria in the salmonellosis in children and ways of its correction. *Zhurn infektol* 2010; 2: 3: 126–127.)
14. Голубев А.О. Клинико-иммунологические особенности сочетанных сальмонеллез у детей и иммунотерапия постинфекционного бактерионосительства: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2013; 22. (Golubev A.O. Clinical and immunological features of salmonellosis in children and post-infectious immunotherapy of bacteria: Abstract. of dis. ... candidate of med. sciences. М 2013; 22.)
15. Virtala M., Kirveskari J., Granfors K. HLA-B27 Modulates the Survival of Salmonella enteritidis in Transfected L Cells, Possibly by Impaired Nitric Oxide Production. *Infect Immun* 1997; 65: 10: 4236–4242.
16. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. М: Медицина 2001; 477. (Vorotyntseva N.V., Mvazenkova L.N., Acute intestinal infections in children. Moscow: Medicine 2001; 477.)
17. Duerr C.U., Zenk S.F., Chassin C. et al. O-Antigen Delays Lipopolysaccharide Recognition and Impairs Antibacterial Host Defense in Murine Intestinal Epithelial Cells. *PLoS Pathog* 2009; 5: 9: e1000567.
18. Szeto J., Namolovan A., Osborne S.E. et al. Salmonella-Containing Vacuoles Display Centrifugal Movement Associated with Cell-to-Cell Transfer in Epithelial Cells. *Infect Immun* 2009; 77: 3: 996–1007.
19. Prost L.R., Sanowar S., Miller S.I. Salmonella sensing of anti-microbial mechanisms to promote survival within macrophages. *Immunol Rev* 2007; 219: 55–65.
20. Lapaque N., Walzer T., Méresse S. et al. Interactions between human NK cells and macrophages in response to Salmonella infection. *J Immunol* 2009; 182: 7: 4339–4348.
21. Bueno S.M., González P.A., Schwebach J.R., Kalergis A.M. T cell immunity evasion by virulent Salmonella enterica. *Immunol Lett* 2007; 111: 1: 14–20.
22. Чайникова И.Н. Информативность иммунологических показателей и биологических свойств сальмонелл при прогнозировании исхода сальмонеллезной инфекции. *Вестн ОГУ* 2005; 12: 58–62. (Chainikova I.N. Informative immunological parameters and biological properties of Salmonella in predicting the outcome salmonelleznoy infection. *Vestn OGU* 2005; 12: 58–62.)
23. Голубев А.О., Милутина Л.Н. Особенности иммунного статуса у детей с постинфекционным бактериовыделением сальмонелл. *Инфекционные болезни* 2012; 10: 1: 28–32. (Golubev A.O., Milutina L.N., Features of the immune

- status in children with post-infectious smear Salmonella. Infektsionnye bolezni 2012; 10: 1: 28–32.)
24. Козлов И.Г., Андропова Т.М. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. Сборник научных статей «Современные представления о молекулярном механизме действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП)». М 2006; 27–37. (Kozlov I.G., Andronova T.M., Medicinal effects through receptors of innate immunity. Collected articles «Modern ideas about the molecular mechanism of action glyukozaminilmuramildipeptida (GMDP)». Moscow 2006; 27–37.)
25. Lederer E. Immunomodulation by muramylpeptides: recent developments Clin. Immun. Newslett 1982; 3: 83–86.
26. Андропова Т.М. Гликопептиды – фрагменты клеточных стенок бактерий и их аналогичные структуры, синтез и биологические свойства: Автореф. дис. канд. хим. наук. М 1997; 48. (Andronova T.M. Glycopeptides – fragments of bacterial cell walls and similar structures, synthesis and biological properties: Abstract of dis. ... cand. chemical. Sciences. Moscow 1997; 48.)
27. Несмеянов В.А. Молекулярные аспекты механизма биологической активности мурамилпептидов: Автореф. дис. д-ра хим. наук. М 1997; 48. (Nesmeyanov V.A. Molecular aspects of the mechanisms of biological activity muramylpeptides: Abstract of dis. doct. chemical. Sciences. Moscow 1997; 48.)
28. Козлов И.Г., Воронина Е.В., Валякина Т.И. и др. Ликопид в иммунотерапии опухолей: обзор экспериментальных данных. Вopr гематол онкол и иммунопатол в педиат 2011; 10: 2: 32–38. (Kozlov I.G., Voronina E.V., Valyakina T.I. et al. Licopid in immunotherapy of tumors: Review of experimental research. Vopr gematol onkol i immunopatol v pediat 2011; 10: 2: 32–38.)
29. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимов Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом. Рос педиат журн 2001; 5: 27–29. (Kiryuhin A.V. Parfenov N.A., Maksimov T.A. et al. Optimization of treatment and often chronically ill children: licopid immunotherapy. Ros pediat zhurn 2001; 5: 27–29.)
30. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Бахтиян К.К., Кривонозко А.В. Опыт применения иммуномодулятора Ликопида у новорожденных детей разного гестационного возраста с затяжным течением пневмонии. Сборник научных статей «Ликопид в педиатрической практике». М 2006; 14–21. (Volodin N.N., Degtyarev M.V., Bahtikyan K.K., Krivonozhko A.V. Experience with immunomodulator Likopid in newborns of different gestational age with a prolonged course of pneumonia. Collection of scientific articles «Likopid in pediatric practice.» Moscow 2006; 14–21.)
31. Дегтярева М.В. Итоги 10-летнего опыта применения иммуномодулятора Ликопида в неонатологии. Рос вестн перинатол и педиат 2007; 6: 83–88. (M.V. Degtyarev., The results of 10 years of application immunomodulator Likopid in neonatology. Ros Vestn Perinatol i pediat 2007; 6: 83–88.)
32. Иванова В.В., Иванова М.В., Левина А.С. и др. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций. Рос вестн перинатол и педиат 2008; 1: 10–18. (Ivanov V.V., Ivanov M.V., Levine A.S. and others. Modern principles of diagnosis and treatment of perinatal herpesvirus infections. Ros Vestn Perinatol i pediat 2008; 1: 10–18.)
33. Иммуномодулятор Ликопид в повседневной практике. Руководство для врачей. М 2007; 21. (Immunomodulator Likopid in daily practice. Guide for physicians. Moscow 2007; 21.)
34. Новикова Н.Д., Новиков В.И., Новиков Д.И. Ликопид в комплексном лечении инфекционно зависимой бронхиальной астмы у детей. Материалы медика 2004; 1: 73–79. (Novikova N.D., Novikov V.I., Novikov D.I. Likopid in treatment of infectious dependent bronchial asthma in children. Materia Medika 2004; 1: 73–79.)
35. Конов Е.А. Эффекты мурамилдипептидов в комплексной терапии детей с IgE-опосредованным atopическим дерматитом: Автореф. дис. ... канд. мед. Наук. М 2007; 22. (Konov E.A. Muramyl dipeptide effects in the treatment of children with IgE - mediated atopic dermatitis: Abstract of dis. ... Cand. med. Sciences. Moscow 2007 22.)
36. Свистунова А.С., Аршинова С.С., Климова С.В. и др. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора Ликопида при туберкулезе легких. Иммунология 2000; 5: 59–62. (Svistunova S.S., Arshinova A.S., Klimova S.V. et al. Clinical and immunological efficacy of immunomodulator Likopid pulmonary tuberculosis. Immunologiya 2000; 5: 59–62.)
37. Конорев М.Р. Влияние Ликопида на персистенцию *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка больных с хроническим гастритом. Иммунол, алергол, инфектол 2004; 2: 59–62. (MR Konorev Likopid Effect on Helicobacter pylori persistence in the gastric mucosa of patients with chronic gastritis. Immunol, allergol, infektol 2004; 2: 59–62.)
38. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии. Тер архив 2012; 84: 12: 66–70. (Konorev M.R. Application immunomodulator N- acetylglyukozaminil-N-acetylmuramyl dipeptida during the three-component therapy of H. pylori. Ter arkhiv 2012; 84: 12: 66–70.)
39. Коровина Н.А., Захарова И.С., Калинина М.В., Бережная И.В. Изучение эффективности Ликопида для коррекции нарушения микробиоценоза кишечника у детей в возрасте 1–7 лет. Сборник научных статей «Ликопид в педиатрической практике». М 2006; 82–86. (Korovina N.A., Zakharova I.S., Kalinina M.V., Berezhnaya I.V. The study of the effectiveness Licopid to correct violations of the gut microbiota in children aged 1–7 years. Collection of scientific articles «Likopid in pediatric practice». Moscow 2006; 82–86.)

Поступила 09.06.15

Динамика показателей сердечно-сосудистого риска у детей с ожирением под влиянием реабилитационного лечения с использованием гидрокинезиотерапии

Г.С. Маскова, Н.Л. Черная, А.И. Танчук, И.А. Крапивина

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет»; ГБУЗ «Детская поликлиника №5», Ярославль

Time course of cardiovascular risk changes in obese children during rehabilitation treatment using hydrokinesitherapy

G.S. Maskova, N.L. Chernaya, A.I. Tanchuk, I.A. Krapivina

Yaroslavl State Medical University; Children's Polyclinic Five, Yaroslavl

Целью исследования являлась оценка эффективности разработанной оригинальной методики реабилитации детей 12–13 лет с экзогенно-конституциональным ожирением 1–2-й степени ($n=26$) с использованием комплекса физических упражнений в воде. Изучалась динамика показателей, характеризующих нутритивный статус, состояние сердечно-сосудистой системы и функцию эндотелия сосудов. Проведенная программа реабилитации позволила достичь редукции избытка массы тела ($p=0,04$), уменьшения окружности талии ($p=0,035$) и шеи ($p=0,027$), снижения системного сосудистого тонуса, уменьшения количества детей с дисфункцией эндотелия плечевой артерии ($p=0,009$). Полученные клинико-функциональные параллели свидетельствуют о функциональном характере изменений сосудистого тонуса у детей с ожирением и их обратимости под воздействием гидрокинезиотерапии. Это позволяет рекомендовать разработанный реабилитационный комплекс в восстановительном лечении указанной категории детей для профилактики развития и прогрессирования сосудистых нарушений.

Ключевые слова: дети, ожирение, сердечно-сосудистые нарушения, дисфункция эндотелия, гидрокинезиотерапия.

Objective: to evaluate the efficiency of the original rehabilitation procedure developed by the author for 12–13-year-old children ($n=26$) with grade 1–2 exogenous constitutional obesity, by using a complex of water physical exercises. The time course of changes in the determinants of nutritional status, cardiovascular system, and vascular endothelial function was studied. The implemented rehabilitation program could lose excess body weight ($p=0,04$) and reduce waist ($p=0,035$) and neck ($p=0,027$) circumferences, systemic vascular tone, and the number of children with brachial artery endothelial dysfunction ($p=0,009$). The clinical and functional findings indicate that there are hydrokinesitherapy-induced functional changes in vascular tone and their reversibility in obese children. This allows the developed rehabilitation complex to be recommended for the treatment of this category of children to prevent the development and progression of vascular disorders.

Key words: children, obesity, cardiovascular diseases, endothelial dysfunction, hydrokinesitherapy.

Корни проблемы сердечно-сосудистой патологии находятся в детском возрасте [1, 2]. Свидетельством этого является широкое распространение у детей заболеваний, сопровождающихся поражением сердца и сосудов: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа [3].

Как известно, основу превентивной кардиологии составляет выявление и минимизация так называемых факторов сердечно-сосудистого риска, приводящих прямо или косвенно к повреждению сосудистой стенки и прежде всего ее эндотелиального слоя [4]. Поэтому одним из основных критериев адекватности проводимой терапии является коррекция дисфункции эндотелия [4]. Современные научные данные свидетельствуют

о том, что улучшение функции эндотелия предшествует регрессу структурных атеросклеротических изменений [5], а воздействие на факторы риска (отказ от курения, прием антиоксидантов, регулярные физические нагрузки) приводит к улучшению функции эндотелия [6, 7]. Исследования, проведенные К. Watts и соавт. (2004) у детей и подростков с ожирением, продемонстрировали улучшение состояния функции эндотелия плечевой артерии на фоне применения физических упражнений в течение 6–8 нед [8].

Цель настоящей работы — на основании оценки функционального состояния сосудистой стенки определить эффективность комплексной программы реабилитации с использованием гидрокинезиотерапии у детей с ожирением.

Характеристика детей и методы исследования

В работе использована разработанная нами оригинальная методика реабилитации детей с ожирением в условиях отделения восстановительного лечения городской детской поликлиники с применением комплекса физических упражнений в воде. Основу предложенной программы составило сочетание умеренных силовых нагрузок и дыхательных упражнений на временную задержку дыхания с вы-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:108–114

Адрес для корреспонденции: Маскова Галина Станиславовна — к.м.н., доц. каф. поликлинической педиатрии Ярославского государственного медицинского университета

Черная Наталья Леонидовна — д.м.н., проф., зав. той же каф.

150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Танчук Александр Иванович — врач отделения функциональной диагностики детской поликлиники № 5

Крапивина Ирина Анатольевна — врач того же отделения

150055 Ярославль, пр. Машиностроителей, д. 20

дохами в воду. Заключительная часть занятия включала плавание детей против направленного тока воды, создаваемого искусственным противотоком, в течение 2 мин за 3–4 подхода [9].

Группу наблюдения составили 26 школьников (12 девочек и 14 мальчиков) в возрасте 12–13 лет с ожирением 1–2-й степени. Оценку индекса массы тела и выделение степеней ожирения проводили в соответствии с классификацией, представленной в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2014) [10]. Дети не имели осложнений ожирения, длительность заболевания составила 4–6 лет.

Курс оздоровления продолжался 6 нед и включал 12 занятий по 30 мин, проходивших 2 раза в неделю в крытом бассейне с пресной водой. Программа оздоровления предполагала соблюдение субкалорийной диеты. Калорийность пищи, рекомендованная детям, была на 360 ккал ниже, чем возрастная потребность для детей этого возраста. В связи с ограничительной диетой всем детям был назначен витаминно-минеральный комплекс Супрадин® (таблетка, покрытая оболочкой) 1 раз в день во время еды в течение 30 дней.

Обследование детей проводили в динамике реабилитации (до начала занятий и через 2 мес после курса оздоровления), используя следующие показатели: рост, масса, избыток массы тела (%), индекс массы тела, окружность талии, окружность шеи, процентное содержание массовой доли жира в организме (методом электрического импеданса на электронных весах Tanina-320 BC). После 10-минутного отдыха ребенка измеряли частоту сердечных сокращений на лучевой артерии за 15 с при отсутствии аритмии, полученные результаты оценивали в соответствии с возрастными нормативами. Артериальное давление измеряли с помощью цифрового тонометра AND Medikal UA-787 с оценкой по стандартной методике в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов для детей и подростков [11].

Всем детям проводили оценку сосудодвигательной функции эндотелия с помощью ультразвукового аппарата VIVID-3 линейным мультисекторным датчиком 7,0 МГц по методике D. Celermajer и соавт. (1992) [12]. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2–3 см проксимально от локтевого сгиба. Исходное состояние диаметра плечевой артерии оценивали в покое после 10-минутного отдыха ребенка. Стимулом, вызывающим эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии, являлась реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, в которой нагнеталось давление на 50 мм рт.ст. выше систолического давления пациента. Необходимое давление на плечевую артерию удерживалось в течение 5 мин. Повторно диаметр плечевой артерии оценивали после снятия манжеты на 30-й, 60-й и 90-й секундах. Нормальной степенью прироста диаметра плечевой артерии в ответ на нагрузку считали

увеличение диаметра артерии на 90-й секунде на 10% и более от исходного значения, что расценивалось как отрицательная эндотелиальная проба или отсутствие эндотелиальной дисфункции. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция расценивались как патологическая реакция и трактовались как положительная эндотелиальная проба.

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Характер распределения определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий определялась для двух зависимых групп непараметрическим методом Wilcoxon. Сравнение групп по качественному признаку выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При реабилитации детей с ожирением приходится лимитировать физические нагрузки из-за имеющегося у них повышенного системного сосудистого тонуса и риска развития гипертонической реакции. Именно поэтому лечебное плавание можно рассматривать в качестве наиболее оптимального вида физической нагрузки при восстановительном лечении данной группы детей, так как физические упражнения в воде сопровождаются снижением нагрузки на сердечно-сосудистую систему [13].

Свидетельством клинической эффективности разработанной нами программы гидрокинезиотерапии для детей с ожирением явилась положительная динамика нутритивного статуса: редукция избытка массы тела ($p=0,04$), достоверное уменьшение окружности шеи и окружности талии (табл. 1). Известно, что использование гипокалорийной диеты сопровождается снижением массы тела и одновременно замедлением роста детей [14]. Сохранение продольного роста у наблюдавшихся нами детей на фоне снижения массы тела можно объяснить строгим контролем полноценности рациона питания и приемом витаминно-минерального комплекса, который обеспечивал повышенные потребности детей в витаминах и минералах.

Среднее значение частоты сердечных сокращений, определенной у наблюдавшихся детей до оздоровления в состоянии покоя, было повышенным относительно возрастных нормативов. Тахикардия, являясь не только патологическим симптомом или признаком детренированности организма, сама по себе может приводить к дальнейшему прогрессированию патологии сердечно-сосудистой системы [15]. В то же время замедление ритма сердца минимизирует потребность миокарда в кислороде, улучшает субэндокардиальный кровоток [16], поэтому урежение числа сердечных сокращений принято считать первичной стратегией профилактики

Таблица 1. Клинико-функциональные показатели у детей с ожирением в динамике реабилитации ($M \pm \sigma$)

Показатель	Исходные значения	После реабилитации	<i>p</i>
Возраст, годы	12,7 $\pm$ 0,52	12,9 $\pm$ 0,44	0,80
Длина тела, см	145 $\pm$ 6,16	147 $\pm$ 5,4	0,89
Масса тела, кг	51,9 $\pm$ 6,76	50,7 $\pm$ 4,2	0,46
Избыток массы, %	42,3 $\pm$ 8,0	37,2 $\pm$ 8,73	0,04
Индекс массы тела	24,5 $\pm$ 1,69	24,3 $\pm$ 1,44	0,46
Жировая масса в составе тела, %	32,8 $\pm$ 3,32	31,9 $\pm$ 1,19	0,39
Окружность талии, см	80,6 $\pm$ 5,15	76,7 $\pm$ 4,1	0,035
Окружность шеи, см	32,5 $\pm$ 1,52	31,3 $\pm$ 0,9	0,027
САД, мм рт.ст.	113,5 $\pm$ 8,2	111,5 $\pm$ 5,7	0,8
ДАД, мм рт.ст.	70,23 $\pm$ 9,1	65,1 $\pm$ 4,5	0,21
ЧСС в минуту	98,4 $\pm$ 22,48	75,84 $\pm$ 10,27	0,002

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

и лечения стенокардии [17]. Именно поэтому достигнутое нами в ходе реабилитационного лечения достоверное снижение частоты сердечных сокращений можно рассматривать как один из критериев эффективности предложенной программы реабилитации (см. табл. 1).

Исходный уровень артериального давления у наблюдавшихся нами детей был высоким у 62%¹ школьников. Из них у 33% зафиксировано повышение как систолического, так и диастолического давления; у 23% детей имело место изолированное повышение систолического артериального давления, а у 38% — изолированное повышение диастолического давления. Обращает на себя внимание высокая частота регистрации повышения диастолического давления у наблюдавшихся нами детей, что, по данным современных исследователей, следует рассматривать как неблагоприятный прогностический признак в плане развития сердечно-сосудистых осложнений. В частности, когортное исследование призывников в Швеции показало, что у молодых мужчин, не имевших заболеваний артерий, связь общей и сердечно-сосудистой смертности с повышенным уровнем диастолического артериального давления была сильнее, чем с уровнем систолического давления [18].

После курса гидротерапии у детей с ожирением отмечалась положительная динамика в состоянии сосудистого тонуса: уровень артериального давления нормализовался у 86% детей с исходной гипертензией (см. рисунок). Таким образом, позитивная динамика уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений у детей с ожирением за относительно короткий период времени свидетельствует о функцио-

нальном характере сосудистых нарушений и их обратимости под воздействием умеренной физической нагрузки с использованием плавания.

Исходный уровень систолического и диастолического давления у наблюдавшихся детей с ожирением имел тесную положительную коррелятивную связь с антропометрическими показателями, что подтверждает прямую связь тяжести нутритивных нарушений с риском развития систолической и диастолической артериальной гипертензии (табл. 2). После курса реабилитации получены обратные зависимости: чем больше величина снижения окружности талии и окружности шеи, тем ниже уровень систолического артериального давления; чем более значительно снижение показателей индекса массы тела и окружности талии, тем ниже показатель частоты сердечных сокращений. Следует отметить формирование после реабилитации компенсаторных оптимальных взаимоотношений между частотой сердечных сокращений и систолическим давлением ($r = -0,78$), чего не наблюдалось в исходном состоянии (см. табл. 2).

Таким образом, предложенный курс комплексной реабилитации с использованием лечебного плавания, улучшая нутритивный статус детей с ожирением, приводит к нормализации уровня систолического и диастолического артериального давления и снижению частоты сердечных сокращений. Нормализацию диастолического артериального давления у детей с ожирением на фоне реабилитации следует рассматривать как следствие снижения периферического сопротивления току крови в мелких артериях под влиянием физической нагрузки.

Поскольку снижение общего периферического сопротивления связывают с оптимизацией состояния функции эндотелия и повышением эластичности

¹ Здесь и далее % вычислен условно, т.к. количество детей меньше 100.

Таблица 2. Коэффициенты ранговой корреляции (r) показателей нутритивного статуса, систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС) у детей с ожирением в динамике реабилитационного процесса

Показатель	САД	ДАД	ЧСС
До реабилитации			
Индекс массы тела	0,69	0,58	
Избыток массы тела	0,64	0,57	
Окружность талии	0,56	0,71	
Окружность шеи	0,61	0,80	
После реабилитации			
Значение уменьшения индекса массы тела			–0,81
Значение уменьшения окружности талии	–0,66		–0,84
Значение уменьшения окружности шеи	–0,63		
ЧСС	–0,78		

стенок сосудов [19], нами было изучено функциональное состояние эндотелия плечевой артерии в динамике реабилитации. До занятий гидрокинезиотерапией 64,4% детей имели дисфункцию эндотелия плечевой артерии, что согласуется с данными, полученными нами ранее о частоте регистрации эндотелиальной дисфункции у подростков 15–18 лет с ожирением [20]. Выявленная до реабилитации отрицательная зависимость между процентом жировой массы в составе тела детей и диаметром плечевой артерии на 90-й секунде ($r=-0,64$) и процентом прироста диаметра сосуда на 90-й секунде исследования ($r=-0,58$) свидетельствовала о влиянии жирового метаболизма на состояние эндотелия сосудов и формирование его дисфункции.

В экспериментальных исследованиях показано, что тахикардия может стимулировать развитие и поддержание дисфункции эндотелия, а снижение частоты сердечных сокращений оказывает сдерживающее действие на ее развитие [21]. У наблюдавшихся нами детей до проведения реабилитации между частотой сердечных сокращений и процентом прироста диаметра

плечевой артерии на предлагаемый стимул на 90-й секунде получена отрицательная корреляционная связь ($r=-0,79$). Это характеризует дизадаптивный характер тахикардии у детей с ожирением, что способствует формированию и поддержанию дисфункции эндотелия.

Улучшение состояния эндотелия после курса гидрокинезиотерапии документировалось уменьшением количества детей, имевших положительную эндотелиальную пробу, с 64,4 до 34% ($p=0,009$). После реабилитации у детей зафиксированы достоверные позитивные изменения диаметра плечевой артерии и процента прироста ее диаметра во всех контролируемых точках, на 30-й, 60-й и 90-й секундах исследования, в то время как до реабилитации диаметр плечевой артерии и ее прирост уменьшались на 30-й и 60-й секундах исследования, что следует расценивать как парадоксальную реакцию в ответ на раздражитель (табл. 3).

Выполненный корреляционный анализ между морфометрическими показателями плечевой артерии до и после реабилитации также свидетельствовал об улучшении функционального состояния эндотелия (табл. 4).

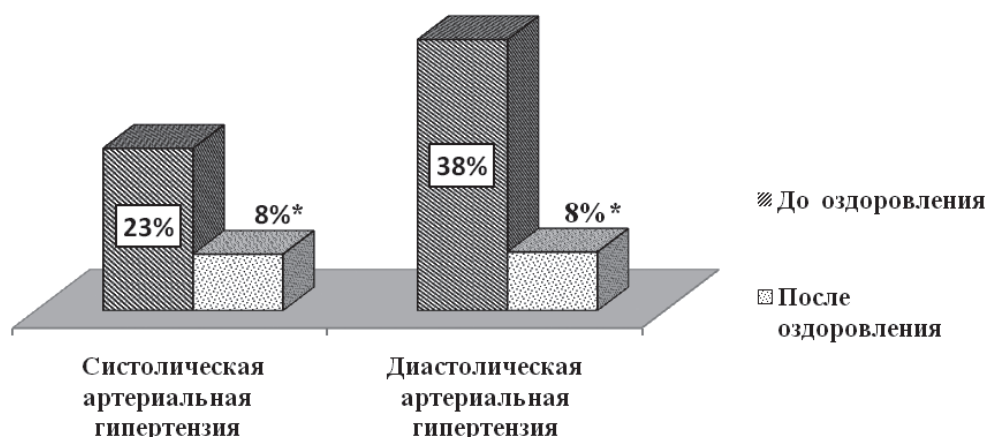


Рисунок. Частота регистрации высокого уровня артериального давления у детей с ожирением в динамике реабилитации.

* — Достоверность различий после оздоровления ($p<0,05$).

Таблица 3. Результаты эндотелиальной пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии у детей с ожирением в динамике реабилитации ($M \pm \sigma$)

Показатель	До оздоровления	После оздоровления	<i>p</i>
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	2,9±0,24	2,9±0,31	0,2
Диаметр плечевой артерии на 30-й секунде в пробе с реактивной гиперемией, мм	2,67±0,21	3,0±3,37	0,01
Потокзависимая вазодилатация на 30-й секунде, %	-7,85±5,23	3,88±15,28	0,07
Диаметр плечевой артерии на 60-й секунде, мм	2,85±0,29	3,1±0,36	0,017
Потокзависимая вазодилатация на 60-й секунде, %	-1,84±7,7	10,49±16,24	0,038
Диаметр плечевой артерии на 90-й секунде, мм	3,0±0,29	3,35±0,29	0,07
Потокзависимая вазодилатация на 90-й секунде, %	3,2±7,3	16,0±12,33	0,038

В ходе пробы с реактивной гиперемией у детей с ожирением до реабилитационного лечения диаметр плечевой артерии в контрольных временных точках (30-я, 60-я и 90-я секунды) имел прямую корреляционную связь с исходным диаметром плечевой артерии и отсутствовала связь с процентом ее прироста, что, с нашей точки зрения, может характеризовать недостаточную функцию эндотелия плечевой артерии в ответ на предлагаемое воздействие. После курса реабилитации установлена обратная зависимость между диаметром плечевой артерии в исходном состоянии и ее приростом на 30-й и 90-й секундах. Это демонстрирует возникшую в результате реабилитационного лечения известную закономерность «функционального закона исходного уровня», согласно которой чем выше исходный уровень, тем в более напряженном состоянии находится система или орган, тем меньший ответ возможен в ответ на возмущающие стимулы и наоборот.

Таким образом, эффективность реабилитации с использованием гидрокинезиотерапии детей с ожирением документировалась позитивной динамикой основных антрометрических параметров (редукция избытка массы тела, окружности талии и шеи), нормализацией системного сосудистого тонуса и функции эндотелия сосудов. Полученные доказательства обратимости дисфункции эндотелия в процессе реабилитационного курса с использованием лечебного плавания свидетельствуют об эффективности лечебного воздействия на ранних стадиях процесса и воз-

можности снижения риска прогрессирования сосудистых нарушений и связанных с ними осложнений [4].

Выводы

У детей 12–13 лет с экзогенно-конституциональным ожирением 1–2-й степени имеются значительные изменения сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся тахикардией в покое у 50% детей, систолической – у 23% и диастолической – у 38% артериальной гипертензией и дисфункцией эндотелия плечевой артерии у 64% обследованных детей.

Комплексная программа реабилитации детей с ожирением 1–2-й степени (занятия лечебным плаванием в течение 6 нед 2 раза в неделю по 30 мин, субкалорийная диета в сочетании с приемом витаминно-минерального комплекса) позволяет достичь редукции избытка массы тела ($p=0,04$), уменьшения окружности талии ($p=0,035$) и окружности шеи ($p=0,027$), снижения системного сосудистого тонуса, нормализации показателя частоты сердечных сокращений ($p=0,002$), а также уменьшения в 1,9 раза количества детей с дисфункцией эндотелия плечевой артерии ($p=0,009$).

В связи с функциональным характером и обратимостью изменений сосудистого тонуса у большинства детей с ожирением с целью профилактики развития и прогрессирования у них сосудистых нарушений в реабилитационные программы целесообразно включать занятия лечебным плаванием в предложенном режиме.

Таблица 4. Коэффициенты ранговой корреляции (r) диаметра плечевой артерии (ПА) и ее прироста в процессе проведения пробы с реактивной гиперемией (на 30-й, 60-й, 90-й секундах) в динамике реабилитации

Показатель	Диаметр ПА на 30-й секунде, мм	Потокзависимая вазодилатация на 30-й секунде, %	Диаметр ПА на 60-й секунде, мм	Потокзависимая вазодилатация на 60-й секунде, %	Диаметр ПА на 90-й секунде, мм	Потокзависимая вазодилатация на 90-й секунде, %
До реабилитации						
Исходный диаметр ПА, мм	0,68		0,59		0,60	
После реабилитации						
Исходный диаметр ПА, мм		-0,67				-0,98



Энергия вашей жизни!



Витамины №1 в России*



Комплекс 12 витаминов + 8 минеральных веществ и микроэлементов

L.RU.CC.12.2013.0275

*по данным IMS Отчет по конкурентным группам 03.2013

Рег. Уд.: П N016098/01 от 16.10.2009, П N015220/01 от 24.04.2008.

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2., тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Садыкова Д.И. Артериальная гипертензия у детей: причины и диагностика. *Практ мед* 2010; 5:44: 36–41. (Sadykova D.I. Arterial hypertension in children: causes and diagnosis. *Prakt med* 2010; 5: 44: 36–41.)
2. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А. и др. Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте Российского кардиологического общества. М 2012; 77. (Aleksandrov A.A., Bubnova M.G., Kisljak O.A. et al. Recommendations for prevention of cardiovascular disease in childhood and adolescence the Russian society of cardiology. Moscow 2012; 77.)
3. Аверьянов А.П., Болотова Н.В., Зотова С.А. Ожирение в детском возрасте. *Лечащий врач* 2010; 2: 13–15. (Aver'janov A.P., Bolotova N.V., Zotova S.A. Obesity in childhood. *Lechashij vrach* 2010; 2: 13–15.)
4. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный мед журн* 2001; 3: 14–19. (Buval'cev V.I. The endothelial dysfunction as a new concept for the prevention and the treatment of cardiovascular diseases. *Mezhdunarodnyj med zhurn* 2001; 3: 14–19.)
5. Benzuly K.H., Padgett R.C., Koul S. et al. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 1810–1818.
6. Azen S.P., Qian D., Mack W.J. et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996; 94: 2369–2372.
7. Homing B., Maier V., Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210–214.
8. Watts K., Beye P., Siafarikas A. et al. Exercise training in obese children. *J Pediatrics* 2004; 144: 620–625.
9. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Белова Е.А. и др. Методика дозированной гидрокинезиотерапии при оздоровлении школьников с первичным ожирением. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья* 2014; 3: 43–44. (Maskova G.S., Chernaja N.L., Belova E.A. et al. The technique dosage hydrokinesitherapy in the recovery of primary school children with obesity. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj meditsiny i zdorov'ya* 2014; 3: 43–44.)
10. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринной патологией. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М: Практика 2014; 163–183. (The Federal clinical guidelines for the management of children with endocrine disorders. I.I. Dedova, V.A. Peterkova (eds). M: Praktika 2014; 163–183.)
11. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8: 4. (National guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents (second revision). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8: 4.)
12. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
13. Булгакова Н.Ж. Оздоровительное, лечебное и адаптивное плавание. М: Академия 2008; 429. (Bulgakova N. Zh. The health, medical and adaptive swimming. Moscow: Akademija 2008; 429.)
14. Daniels S.R., Arnett D.K., Eckel R.H. et al. Overweight in Children and Adolescents Pathophysiology, Consequences, Prevention, and Treatment. *Circulation* 2005; 111: 1999–2012.
15. Кулешова Э.В. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца (обзор литературы). *Вестн аритмол* 1999; 13: 75–83. (Kuleshova E.V. Heart rate as a risk factor in patients with coronary heart disease (literature review). *Vestn aritmol* 1999; 13: 75–83.)
16. Colin P., Ghaleh B., Monnet X. et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Amer J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: 676–682.
17. Williams S.V., Fihn S.D., Gibbons R.J. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification. *Ann Intern Med* 2001; 135: 7: 530–547.
18. Sundstrom J., Neovius M., Tynelius P. et al. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011; 342: d643.
19. Гнусаев С.Ф., Дианов О.А., Яковлев Б.Н. Эффективность использования метформина при нейроциркуляторной нестабильности у детей с ожирением. *Ожирение и метаболизм* 2005; 3: 43–45. (Gnusaev S.F., Dianov O.A., Jakovlev B.N. The effectiveness of the use of Metformin in neuro instability in children with obesity. *Ozhirenie i metabolismm* 2005; 3:43–45.)
20. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Нагорнова Э.Ю. и др. Функция эндотелия плечевой артерии у подростков с ожирением в зависимости от степени выраженности клинко-трофологических и метаболических нарушений. *Кардиология* 2014; 54: 2: 31–36. (Maskova G.S., Chernaja N.L., Nagornova E.Yu. et al. The state of the function of the endothelium brachial artery at teenagers with obesity depending on the degree of severity of the clinical, trophological and metabolic disorders. *Kardiologiya* 2014; 54: 2: 31–36.)
21. Custodis F., Baumhakel M., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377–2387.

Поступила 18.05.15

Потенциал вакуумной терапии в лечении новорожденного с тяжелым термическим поражением

Л.И. Будкевич, Т.В. Безуглова, Т.В. Зайцева, Т.С. Астамирова, А.П. Щадчнев, М.В. Фирсова

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского»; «Научно-исследовательский институт хирургии детского возраста» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва

The potential of vacuum therapy in the treatment of a newborn infant with severe thermal injury

L.I. Budkevich, T.V. Bezuglova, T.V. Zaitseva, T.S. Astamirova, A.P. Shchadchnev, M.V. Firsova

G.N. Speransky City Children's Hospital Nine, Moscow; Research Institute of Childhood Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Research Institute of Human Morphology, Moscow

Представлено клиническое наблюдение — успешная комплексная терапия новорожденного с тяжелым термическим поражением. При поступлении в клинику диагностирован: ожог пламенем III степени на площади 75 % поверхности тела. Шок. Объем и содержание неотложной специализированной помощи включали противошоковые мероприятия и замещение витальных функций, этапные хирургические вмешательства, направленные на иссечение некротических тканей и восстановление утраченного кожного покрова, антибактериальную и симптоматическую терапию. Местное лечение включало использование современных раневых покрытий. В связи со значительным дефектом кожных покровов были использованы аутоклетки кожи. С целью стимуляции процессов репарации и подготовки ран к последующей кожной пластике была использована вакуумная терапия. Технологическое оснащение вакуумной терапии включало аппараты RENASIS-GO и PICO. Оценка эффективности вакуумной терапии обеспечивалась с привлечением микробиологического, иммуногистохимического и планиметрического методов исследования. Результаты анализа деконтаминирующего воздействия вакуумной повязки позволили констатировать существенный эффект, проявившийся снижением уровня бактериальной обсемененности раны на 65%, а в группе сравнения в среднем на 21%. Анализ результатов иммуногистохимических исследований при использовании вакуумной терапии позволил констатировать высокую экспрессию двух маркеров, характеризующих раневую ангиогенез. При сравнительном анализе результатов планиметрии достоверных различий при использовании вакуумной терапии и современных раневых покрытий не установлено. Таким образом, терапия отрицательным давлением формирует благоприятные условия течения раневого процесса, обеспечивая эффективную деконтаминацию ран и стимулируя созревание грануляционной ткани как фактора подготовки к кожной пластике.

Ключевые слова: дети, новорожденные, термическое поражение, вакуумная терапия, ангиогенез, ретракция раны.

The paper describes a clinical case of successful combination therapy in a newborn infant with severe thermal injury. When admitted to the hospital, the infant was diagnosed with third-degree flame burn covering 75% of the body surface and shock. Specialized emergency care involved antishock measures and replacement of vital functions, stepwise surgical interventions aimed to excise necrotic tissues and to restore lost skin tissue, and antimicrobial and symptomatic therapies. Topical treatment included the use of current wound coatings. Skin autologous cells were used for significant skin defect. Vacuum therapy was performed to stimulate repair processes and to prepare wounds for further skin plasty. The techniques of vacuum therapy included RENASYS-GO and PICO apparatuses. Its efficiency was evaluated by microbiological, immunohistochemical, and planimetric examinations. Analysis of the decontaminating impact of a vacuum coating could establish its substantial effect in reducing wound bacterial contamination by 65% in the study group and by an average of 21% in the comparison group. That of immunohistochemical findings during vacuum therapy could reveal the high expression of two markers characterizing wound angiogenesis. Comparative analysis of planimetric readings showed no significant differences in the use of vacuum therapy and current wound coatings. Thus, negative-pressure therapy creates favorable conditions for a wound healing process, providing effective wound decontamination and stimulating granulation tissue maturation as a factor to prepare for skin plasty.

Key words: infants, newborns, thermal injury, vacuum therapy, angiogenesis, wound retraction.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:115–118

Адрес для корреспонденции: Будкевич Людмила Иасоновна — д.м.н., проф., рук. Ожогового центра Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского

Астамирова Татьяна Сергеевна — врач детский хирург отделения термической травмы детей младшего возраста того же учреждения

Щадчнев Антон Петрович — врач-реаниматолог отделения хирургической реанимации того же учреждения

Фирсова Марина Владимировна — врач-анестезиолог отделения анестезиологии того же учреждения

Зайцева Татьяна Вадимовна — асп. Научно-исследовательского института хирургии детского возраста

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

Безуглова Татьяна Васильевна — к.б.н., ст.н.с. центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека

117418 Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Современный подход к лечению детей с обширными и глубокими термическими поражениями базируется на необходимости раннего радикального иссечения некротизированных тканей и кожно-пластического закрытия раневых дефектов. Реализация этого подхода сопряжена с рядом рисков, наиболее существенным из которых является превышение допустимого объема хирургического вмешательства у пациентов в критическом состоянии. Предварительное планирование хирургической тактики и современные возможности анестезиологии позволяют снизить риск усугубления тяжести состояния пострадавших в процессе обширных некрэктомий [1].

С целью подготовки раневого ложа к восприятию кожного трансплантата в настоящее время использу-

ются раневые покрытия, создающие влажную среду, способствующие очищению раны от девитализированных тканей и стимулирующие рост грануляционной ткани. В то же время при неэффективности местной терапии раневыми покрытиями существенно возрастает угроза развития гнойно-септических осложнений, ухудшающих прогноз заболевания.

В последние годы появились сообщения об использовании вакуумированных повязок у детей с ранами различной этиологии [1, 2]. Из наиболее значимых эффектов вакуумной терапии авторы выделяют уменьшение размеров раневого дефекта, деконтаминацию раневой поверхности, создание влажной среды и стимуляцию ангиогенеза в ране [3, 4]. Однако публикаций о результатах систематизированных исследований, позволяющих утверждать эффективность отрицательного давления в лечении детей с обширными и глубокими ожогами, мы не встретили.

Иллюстрацией эффективного применения вакуумной терапии у новорожденного с тяжелым ожогом пламенем является следующее клиническое наблюдение.

Ребенок в возрасте 3 дней жизни получил ожог пламенем во время проведения в родильном доме сеанса фототерапии по поводу гемолитической болезни новорожденных. В реанимационном отделении областной больницы была начата противошоковая терапия. Через сутки ребенок был доставлен в нашу клинику в крайне тяжелом состоянии, на искусственной вентиляции легких. При перевязке выявлены глубокие ожоги III степени на площади 75% поверхности тела. Шок. Термоингаляционное поражение. Ожог I–II степени роговицы обоих глаз. В связи с циркулярным расположением ожогового струпа на груди, руках и ногах были выполнены множественные некротомии, позволившие восстановить дыхательные экскурсии грудной клетки, улучшить кровоснабжение дистальных отделов конечностей (рис. 1).

За время пребывания в клинике (131 день) больному проводилось комплексное лечение, включавшее противошоковую, инфузионную, антибактериальную, заместительную и иную посиндромную терапию. Местное консервативное лечение основывалось на использовании серебросодержащих, липидокolloидных, гидроколлоидных, гидрогелевых перевязочных средств, синтетических заменителей кожи.

Ребенку было выполнено 12 хирургических вмешательств по удалению некротизированных тканей и восстановлению утраченного кожного покрова. Структура операций, направленных на иссечение очагов некроза, включала фасциальные некрэктомии, тангенциальное очищение, их комбинации, гидрохирургические обработки ожоговых ран с помощью системы VersaJet, ампутации пальцев кистей и стоп, экстирпацию надколенников с последующей иммобилизацией коленных суставов аппаратами наружной фиксации.

С целью восстановления кожного покрова были



Рис. 1. Общий вид больного в день поступления после выполнения некротомии в области грудной клетки, верхних и нижних конечностей.

реализованы одномоментные и отсроченные аутодермопластики, а также пересадка аутоклеток кожи, выполненная сотрудниками лаборатории культивирования клеток ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (рис. 2).

Наряду с этим использовалась терапия отрицательным давлением с помощью аппаратов RENASYS-GO и PICO (Великобритания). Выбор аппарата определялся локализацией ран и объемом раневого отделяемого. Значительный дебет экссудации требовал использования аппаратов RENASYS-GO (рис. 3) с контейнером большой емкости. При скудной экссудации применялась повязка аппарата PICO. У наблюдаемого нами пациента через 3 сут после хирургической некрэктомии была выполнена аппликация повязок двух аппаратов вакуумной терапии на ожоговые раны правых верхней и нижней конечностей.

Так, установка аппарата RENASYS-GO произведена на рану площадью 3% поверхности тела по внутренней поверхности правого плеча и предплечья. Дном раны являлась поверхностная фасция и мышечные волокна. Максимальный уровень разряжения



Рис. 2. Этап фиксации на лице взвеси культивированных аутоклеток кожи.



Рис. 3. Применение терапии отрицательным давлением на ране правой верхней конечности.

составляет 200 мм рт.ст. В связи с возрастом ребенка, небольшой площадью ожога в области верхней конечности и незначительной экссудацией раны установлен уровень отрицательного давления 80 мм рт.ст. Был выбран постоянный режим работы аппарата.

На рану правой нижней конечности площадью 8% поверхности тела, дном которой являлись частично поврежденные при воздействии термического агента мышечные волокна и подкожная жировая клетчатка, выполнена аппликация повязки аппарата РИСО. Максимальный уровень отрицательного давления для аппарата 80 мм рт.ст. Отток скудного экссудата при использовании этого аппарата происходит в аппликационную повязку, фиксированную к ране. Суточный дебет раневого экссудата составлял в среднем 15 мл. Экссудат имел геморрагический характер. Смена вакуумных повязок осуществлялась дважды (каждые 7 дней). Общая длительность проведения терапии отрицательным давлением в процессе подготовки ран к аутодермопластике у данного больного составила 15 сут.

Окончательное восстановление кожного покрова на площади 75% поверхности тела было завершено к 40-м суткам посттравматического периода. В настоящее время ребенок выписан из хирургического стационара и получает комплексную реабилитационную терапию по месту жительства.

С целью объективизации потенциала вакуумной терапии в комплексном лечении детей с ожоговыми травмами нами был проведен сравнительный анализ индикаторов течения раневого процесса у представленного ребенка и 5 детей грудного возраста (группа сравнения) с глубокими ожогами. У детей группы сравнения подготовка ран после иссечения некротических тканей до подкожной жировой клетчатки осуществлялась с применением перевязочных средств, включающих современные гидроколлоидные и серебросодержащие раневые покрытия. Системность подхода к оценке эффективности вакуумной терапии обеспечивалась привлечением микробиологического, иммуногистохимического и планиметрического методов ис-

следования. Программа обследования осуществлялась применительно к основным этапам терапии: во время выполнения хирургической некрэктомии (1-й период), при смене повязки аппарата вакуумной терапии (2-й период) и перед аутодермопластикой (3-й период). Выводы об эффективности деконтаминирующего воздействия вакуумной терапии основывались на результатах объективной (количественной) оценки обсемененности ран и характеристике микрофлоры.

Влияние отрицательного давления на процессы ретракции ожоговой раны оценивалось по динамике изменений площади раневого дефекта. С этой целью цифровые изображения ран, выполненные камерой Canon 1100 D в стандартных условиях (фиксированное фокусное расстояние и внесенный планиметрический шаблон), были обработаны с использованием компьютерной программы «Площадь многоугольника 3,0». Представленная программа позволяет строить многоугольники по прямоугольным координатам (X–Y) с количеством углов от 3 до 20, в зависимости от конфигурации ожоговой раны, и вычислять их площадь. Полученные результаты расчета площадей ран сравнивались по установленным периодам исследования, что позволило выявить динамику изменения данных показателей в % к исходным.

Значение вакуумной терапии для формирования сосудистой сети в ране оценивалось нами по результатам иммуногистохимических исследований, позволяющих характеризовать экспрессию отдельных маркеров как индикаторов различных звеньев и механизмов раневого ангиогенеза. Исследованы маркеры эндотелиальных клеток (CD34 – cluster differentiation), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor), ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA – proliferating cell nuclear antigen), клеточного роста и новообразования кровеносных сосудов (Tn-C – tenascin-C). Наряду с указанными маркерами, в режиме световой микроскопии изучалась интенсивность формирования грануляционной ткани. Значения проведенных исследований оценивались полуколичественным методом по 4-ступенчатой шкале от (–) до (+++).

Результаты анализа деконтаминирующего воздействия вакуумной повязки позволили констатировать существенный эффект, проявившийся снижением уровня бактериальной обсемененности раны в 3 раза с 10^6 до 10^2 КОЕ на протяжении 7 сут аспирации. При этом смены микробного пейзажа не происходило (*Pseudomonas aeruginosa*).

В группе сравнения исходный уровень бактериальной обсемененности варьировал от 10^4 до 10^6 КОЕ. Во всех наблюдениях отмечено снижение уровня бактериальной обсемененности, которое было существенно менее выраженным, чем при использовании вакуумной повязки, и составило в среднем 21% (при вакуумной терапии 67%). Одновременно была установлена смена микрофлоры у 2 из 5 обследованных.

Анализ результатов иммуногистохимических исследований при использовании вакуумной терапии позволил констатировать высокую (+++) экспрессию двух маркеров (VEGF, CD34), характеризующих раневой ангиогенез и являющихся наиболее специфичными в оценке неоангиогенеза. Интенсивность формирования грануляционной ткани в ожоговой ране также соответствовала высокой экспрессии (+++). При этом маркеры клеточной пролиферации (PCNA, Tn-C) характеризовались низкой (+) экспрессией. В группе сравнения экспрессия маркеров, характеризующих раневой ангиогенез, варьировала от низкой (+) до умеренной (++) — соответственно в 2 и 3 клинических наблюдениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будкевич Л.И., Сошкина В.В., Астамирова Т.С. Роль вакуумной терапии в комплексном лечении детей с глубокими ожогами кожи. Рос вестн детс хир, анестезиол и реаниматол 2013; 3: 3: 27–33. (Budkevich L.I., Soshkina V.V., Astamirova T.S. The role of vacuum therapy in treatment of children with deep skin burns. Ros vestn dets khir, anesteziol i reanimatol 2013; 3: 3: 27–33.)
2. Caniano D., Ruth B. Teich S. Wound management with vacuum — assisted closure: experience in 51 pediatric patients. J Ped Surg 2005; 40: 128–132.
3. Горюнов С.В., Абрамов И.С., Чапарьян Б.А. и др. Руководство по лечению ран методом управляемого отрицательного давления. М: Изд-во Апрель 2013; 9–25. (Goryunov S.V., Abramov I.S., Chapar'yan B.A. et al. Guidelines for the treatment of wounds managed by negative pressure. Moscow: Publishing April 2013; 9–25.)
4. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Семенистый А.Ю. и др. Использование принципа локального отрицательного давления в лечении ран и раневой инфекции. В сборнике: Новые технологии и стандартизация в лечении осложненных ран. М 2011; 58–65. (Obolenskiy V.N., Nikitin V.G., Semenistyy A.Yu. et al. Using the principle of local negative pressure in the treatment of wounds and wound infections. In: New technologies and standardization in the treatment of complicated wounds. Moscow 2011; 58–65.)

Поступила 25.05.15

Клинико-патогенетические варианты нарушений антродуоденальной моторики у детей и их медикаментозная коррекция

А.И. Хавкин, О.Н. Комарова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Clinical and pathogenetic variants of antroduodenal motility disorders in children and their medicinal correction

A.I. Khavkin, O.N. Komarova

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Нарушение антродуоденальной моторики является основным звеном патогенеза большинства болезней верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Регуляция моторики представляет собой комплексный процесс, осуществляется посредством сложных сбалансированных нервно-гуморальных механизмов, зависит от химического состава химуса и от изменения циклического мембранного потенциала — медленных волн, которые генерируют миогенные пейсмекеры. Оценка электрической активности желудка и двенадцатиперстной кишки можно произвести с помощью электрогастроэнтерографии, которая отражает моторно-эвакуаторную функцию этих отделов пищеварительного тракта и помогает подобрать терапию при ее нарушениях.

Ключевые слова: дети, моторика, желудочно-кишечный тракт, электрогастроэнтерография, прокинетики, спазмолитики.

Antroduodenal motility disorder is a major component of the pathogenesis of most diseases of the upper gastrointestinal tract. Motility regulation is a complex process and it is accomplished by complex balanced neurohumoral mechanisms and depends on the chemical composition of the chyme and on the change in the cyclic membrane potential — slow waves that generate myogenic pacemakers. The electrical activity of the stomach and duodenum may be assessed by electrogastroenterography that shows the motor evacutory function of these digestive tract segments and helps choose therapy for its disorders.

Key words: children, motility, gastrointestinal tract, electrogastroenterography, prokinetics, spasmolytics.

В области гастроэнтерологии есть широкий спектр состояний, которые имеют принципиальное клиническое значение, хотя при этом не являются самостоятельными заболеваниями. К таким состояниям причисляют нарушения антродуоденальной моторики. Они проявляются в ряде расстройств двигательных функций желудка и двенадцатиперстной кишки и считаются основным звеном патогенеза подавляющего большинства болезней верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Физиология гастродуоденальной зоны

Функционирование привратника, антрального отдела и двенадцатиперстной кишки происходит в комплексе. При этом следует обратить внимание на то, что по причине большой функциональной нагрузки на эти органы желудок и двенадцатиперстная кишка имеют довольно сложную физиологию.

Желудок обслуживает дальнейший гидролитический процесс в тонком кишечнике. Выделяют следующие функции желудка:

- моторная (накопление и смешивание пищи, эвакуация пищи);
- секреторная (продуцирование соляной кислоты, пепсина, внутреннего фактора, слизи, воды, электролитов);
- эндокринная (продуцирование гастрина, соматостатина и серотонина).

Желудок разделяется на два функциональных отдела:

- проксимальный отдел (играет роль резервуара);
- антральный отдел (осуществляет транспорт пищи).

Когда пища стимулирует глотку и пищевод, проксимальный отдел желудка, состоящий из дна и тела, расслабляется в целях приема такой пищи. За регуляцию данного процесса, носящего название рецептивной релаксации, отвечает блуждающий нерв. По мере того как пища поступает в желудок, тонус его стенок понижается. Этот процесс называется адаптивной релаксацией и регулируется гормоном холецистокинином. Сообразно тому, как растягивается желудок, в нем происходят перистальтические сокращения, способствующие дистальному продвижению пищи к антральному отделу. После того как пища принята, дно желудка расслабляется. Происходит процесс аккомодации, который способствует тому, что давление в просвете желудка не сильно изменяется даже после приема весьма значительного

© А.И. Хавкин, О.Н. Комарова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4: 119–124

Адрес для корреспонденции: Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., руководитель отделения гастроэнтерологии НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., ст.н.с. указанного отделения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

объема пищевых масс. Именно по этой причине желудок способен принимать существенное количество пищи.

Важно отметить, что у грудных детей адаптивная релаксация стенок желудка понижена, в связи с чем желудок препятствует поступлению молока в объеме, превышающем его собственный. Если объем поступившего молока превысил объем желудка, у ребенка можно наблюдать срыгивание или рвоту. В первые месяцы после рождения моторика желудка у детей замедлена, перистальтика идет вяло. Сроки вывода пищи из желудка находятся в зависимости от типа вскармливания. Материнское молоко остается в желудке ребенка в течение 2–3 ч, коровье — 3–4 ч.

Расположение твердой пищи в желудке происходит пластами — по мере ее поступления. Желудочный сок и иные жидкости обтекают такие пласты снаружи и поступают в дистальный отдел. Благодаря перистальтической волне происходит смещение прислизистого слоя в сторону антрального отдела. В результате более глубокий слой содержимого прижимается к слизистой желудка. Перемешивание пищи и желудочного сока осуществляется посредством перистальтических сокращений стенок желудка. Такие сокращения начинаются в субкардиальном отделе желудка и далее распространяются в направлении привратника со скоростью 10–40 см/с.

Если человек здоров, его желудок опорожняется в среднем в течение 4–5 ч. Когда антральный отдел сокращается, происходит повышение давления в пилорическом отделе. Когда привратник открывается, содержимое желудка перемещается не только в двенадцатиперстную кишку, но и обратно в желудок. Это способствует более тщательному перемешиванию и гомогенизации содержимого. Твердая пища измельчается до частиц размером менее 1 мм. Требующиеся объем и давление в желудке поддерживаются благодаря сбалансированному взаимодействию механизмов возбуждения, которые приводят к сокращению (возбуждающие эфферентные нейроны, ацетилхолин, холецистокинин, субстанция Р, гастрин), и механизмов торможения, которые приводят к релаксации (ингибиторные эфферентные нейроны, оксид азота, АТФ, вазоинтестинальный пептид, соматостатин, секретин, глюкагон).

Так, процесс опорожнения желудка происходит посредством градиента давления, которое существует между желудком и двенадцатиперстной кишкой.

Регуляция моторики пищевого тракта зависит, прежде всего, от таких характеристик содержимого желудка, как его количество, твердость, состав, осмолярность, кислотность, калорийность, размер частиц и т.п. Жидкости покидают желудок почти сразу же, как они туда поступили. Вывод изотонических растворов происходит скорее, чем гипертонических и гипотонических. Твердую пищу желудок сохраняет от 4 до 6 ч. Белковая пища способствует тому, что дав-

ление в области нижнего пищеводного сфинктера повышается. Кислые пищевые комки выходят из желудка медленнее, чем нейтральные. Гипоосмолярный химус покидает желудок быстрее, чем гиперосмолярный. Самыми быстрыми по выведению являются белки и углеводы. Медленнее всего происходит эвакуация жиров. Прохождение комков пищи по тонкой кишке демонстрирует сходную зависимость: быстрее всего перемещаются углеводы, медленнее — жиры. В толстой кишке можно наблюдать обратное соотношение, когда углеводы и белки не оказывают прямого воздействия на моторику, а жиры, напротив, ее усиливают. У здоровых людей отмечают обратную зависимость двигательной активности желудка и секреции соляной кислоты: при высокой секреции двигательная активность низкая и наоборот. Если дуоденальное содержимое включает большое количество кислот, желудок опорожняется медленнее [3]. Антродуоденальная координация (процесс расслабления привратника, происходящий одновременно с процессом сокращения антрального отдела желудка) выполняет значимую роль в выводе химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку.

Циклические потенциалы в желудке (или медленные волны) создают миогенный пейсмейкер, располагающийся в теле желудка. Медленными волнами вызывается пороговая активация в мышечных волокнах желудка. Частота распространения волн по направлению пилорического отдела — 3–4 в минуту. Моторика желудка также активируется посредством таких химических факторов, как желудочная секреция, ацетилхолин, энтеринные гормоны гастрин и мотилин. Благодаря сокращениям желудка создается постоянное давление, которое способствует перемещению пищи по направлению к привратнику. Привратник сокращается при достижении перистальтическими волнами дистального участка антрального отдела.

На моторику двенадцатиперстной кишки оказывают влияние активность клеток гладких мышц, вегетативная нервная система, а также многочисленные гормоны, которые синтезирует эндокринная система кишечника. Регуляция моторики двенадцатиперстной кишки представляет собой комплексный процесс. Ключевые действия осуществляет межмышечное (ауэрбахово) нервное сплетение. Оно находится в соединительной ткани между продольными и циркулярными мышечными слоями кишки. Медиатором в данной системе выступает ацетилхолин. Он способствует угнетению циркулярных мышц и стимулирует сокращение продольных мышц [2, 8]. Концентрационный градиент ионов по обеим сторонам клеточной мембраны позволяет клеткам гладких мышц, находящимся в состоянии покоя, иметь мембранный потенциал покоя. Частота возникновения регулярных изменений мембранного потенциала (медленные волны) является относительно постоянной для каждого отдела в пищеварительном тракте.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ? ТРИМЕДАТ®!

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- 🌀 контроль боли^{1,2}
- 🌀 контроль спазма^{2,3}
- 🌀 контроль моторики⁴⁻⁶

ПРИМЕНЯЕТСЯ:

- 🌀 при ВСЕХ формах СРК*
- 🌀 при нарушениях моторики и висцеральной чувствительности всего желудочно-кишечного тракта*

Мой ласковый и нежный доктор



ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА.

Рег. №: ЛСР-005534/07

На правах рекламы.

Информация для специалистов здравоохранения.



VALENTA

ОАО «Валента Фарм», Московский офис:
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, стр. 2
Телефон: +7 495 933-60-80. Факс: +7 495 933-60-81
www.trimedat.ru

*Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®. 1. Агонисты периферических каппа-опиоидных рецепторов при болях внутренних органов. Британский журнал фармакологии, апрель 2004, №141/8, стр. 1331-1334. 2. Фармакологические свойства Тримебутина и N-монодеметилтримебутина. Журнал фармакологии и экспериментальной терапии, 1999, №289. Стр. 1391-1397. 3. Тримебутин как модулятор подвижности кишечника у пациентов с неязвенной диспепсией. Анналы ядерной медицины, август 1999, №13/4, стр. 231-234. 5. Роль опиоидных лигандов при СРК. Канадский журнал гастроэнтерологии, март 1999, доп. А, 71А-75. 6. Значение интерстициальных клеток Кахалы для ЖКТ. Саудовский журнал гастроэнтерологии, 2013, №19. Стр. 3-15.

Для кишечника характерен проксимально-дистальный частотный градиент медленных волн. Самую большую частоту (10–12 циклов в минуту) можно наблюдать в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей кишки. Снижение частоты происходит дистально. Исследования выявили, что в случае перерезки тонкой кишки частота медленных волн в нижерасположенных отделах уменьшается, а в отделах выше перерезки остается прежней. Уровень перерезки превращается для лежащих ниже отделов в пейсмейкер. Данное явление не зависит от расположения уровня перерезки, что говорит о том, что в тонком кишечнике отсутствуют морфологически обусловленные зоны. Экспериментальным путем также было доказано, что если имеет место блокировка действия ацетилхолина в ауэрбаховом сплетении, то в кишечнике начинаются сильные сокращения с частотой, присущей медленным волнам [8].

То, как изменяются медленные волны, можно зарегистрировать посредством электрогастроэнтерографии. Эксперименты показали, что двенадцатиперстная кишка отличается функциональной «ранимостью». Изменения моторики были отмечены в том числе у пациентов, у которых заболевания двенадцатиперстной кишки протекали достаточно легко [4].

Этиология и патогенез

Причины нарушений антродуоденальной моторики бывают первичными и вторичными. Первичные лежат в основе заболевания (например, функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, врожденные аномалии развития). К вторичным причинам относятся хронический гастродуоденит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания желчевыводящих путей, желчного пузыря и поджелудочной железы, системная склеродермия, диабетический гастропарез, нервно-мышечные заболевания.

Нарушения антродуоденальной моторики бывают нескольких типов:

- связанные с распределением в желудке пищи;
- дуоденогастральный рефлюкс;
- связанные с циклической активностью желудка (тахикастрия, брадикастрия, антральная фибрилляция);
- связанные с синхронизацией перистальтики антрального отдела желудка и открытием пилорического сфинктера;
- дуоденальная гипертензия.

Давление в двенадцатиперстной кишке может повышаться по причине механического сдавливания (выше места сдавливания) либо в силу функциональных нарушений моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Чаще всего дуоденальная моторика усиливается из-за воспалительных процессов в двенадцатиперстной кишке, язвы, гельминтозов. К прочим органическим причинам дуоденаль-

ной гипертензии относятся нарушения поворота и фиксации кишечника, мегадуоденум, сдавливание двенадцатиперстной кишки опухолью или кистой в близлежащих органах.

Пищеварительный тракт формируется на отрезке 4–12 нед развития эмбриона. На 10–12-й неделе кишечная трубка поворачивается на 270° вокруг верхней брыжеечной артерии. По причине задержки вращения на том или ином этапе развития могут возникнуть следующие типы непроходимости:

- заворот средней кишки (под средней кишкой подразумевается часть кишечника от тощей кишки до середины поперечной ободочной кишки, кровоснабжение которых осуществляется из верхней брыжеечной артерии);
- заворот тощей кишки, сочетающийся со сдавливанием двенадцатиперстной кишки тяжами брюшины (синдром Ледда);
- частичная дуоденальная непроходимость по причине сдавливания двенадцатиперстной кишки тяжами брюшины и слепой кишкой, имеющей атипичное расположение.

Согласно статистике США, завершение поворота кишечника не происходит приблизительно в одном случае на 500 новорожденных. Диагноз устанавливается на первой неделе жизни ребенка приблизительно в 35–40% случаев, в первый месяц жизни — в 50–60% случаев. Неполное завершение поворота кишечника обычно диагностируют в течение первого года жизни ребенка в 75–90% случаев. В оставшихся случаях постановка диагноза происходит позднее. У ряда людей данная болезнь долгое время может протекать без выраженной симптоматики и выявляется случайно. Кроме того, существуют врожденные пороки кишечника: например, атрезии, мембраны двенадцатиперстной кишки, пилоростеноз. Такие нарушения, как правило, проявляют себя в течение первых недель после рождения ребенка [3].

Двенадцатиперстная кишка расположена между верхней брыжеечной артерией, с одной стороны, аортой и позвоночником — с другой. Из-за такого расположения в ряде случаев развивается аортomezентериальная компрессия (при этом нарушении горизонтальная ветвь двенадцатиперстной кишки сдавливается брыжеечной артерией). Данное расстройство зачастую служит органической причиной дуоденальной гипертензии в подростковом возрасте. Оно также часто выявляется у астенически сложенных людей, при характерном лордозе, висцероптозе, а также у подростков в период бурного роста. Если говорить о функциональных нарушениях моторики двенадцатиперстной кишки, то они регулярно наблюдаются у детей, имеющих проблемы с вегетативной системой. При этом электрогастроэнтерограмма показывает, что в сравнении с нормой электрическая активность двенадцатиперстной кишки повышается в 3–4 раза и более.

Клинические проявления нарушений антродуоденальной моторики у детей

Когда давление в просвете двенадцатиперстной кишки повышается, эвакуация пищевых масс из желудка замедляется. Вследствие этого имеет место перерастяжение стенок желудка. Пациент ощущает симптомы тяжести и боли в желудке, тошноту, отрыжку. Если давление в двенадцатиперстной кишке повышается в течение длительного времени, развивается клапанная недостаточность, возникают дуоденогастральный и дуоденопанкреатический рефлюксы. Также из-за того, что продвижение пищи по двенадцатиперстной кишке замедляется, происходит увеличение времени контакта агрессивного кислого химуса со слизистой. Это способно привести к воспалительным изменениям в двенадцатиперстной кишке. Как итог — возникают такие клинические симптомы, как боль и диспепсия.

Чаще всего пациенты, имеющие нарушения антродуоденальной моторики, выражают жалобы на боль в животе, тошноту, изжогу, горечь во рту, отрыжку, плохой аппетит, чувство быстрого насыщения, тяжесть и переполнение в подложечной области. У ряда пациентов наблюдаются запоры.

Дуоденогастральный рефлюкс считается одним из ключевых признаков нарушения антродуоденальной моторики при фиброэзофагогастродуоденоскопии. При рН-метрии регистрируют длительные щелочные рефлюксы. Поэтажная манометрия более информативна. В рамках данной методики сопоставляются уровни внутриполостного давления в смежных органах верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Однако поскольку данный метод является инвазивным, при его применении у детей возникает ряд сложностей.

Самым доступным из неинвазивных методов исследования моторики двенадцатиперстной кишки у детей считают периферическую компьютерную электрогастроэнтерографию. В рамках данной методики регистрируются изменения электрического потенциала от органов желудочно-кишечного тракта. Благодаря электрогастроэнтерографии можно произвести оценку электрической активности желудка и кишечника, которая взаимосвязана с моторно-эвакуаторной функцией этих отделов пищеварительного тракта.

Лечение

Помощь детям с расстройствами антродуоденальной моторики должна осуществляться в зависимости от причин, которые повлекли за собой такие нарушения. Например, в случае дуоденальной гипертензии по причине механического сдавливания двенадцатиперстной кишки эмбриональными тяжами, кистами или опухолями необходимо хирургическое вмешательство. Если у ребенка обнаружена функциональ-

ная дуоденальная гипертензия, следует назначить психотропную терапию, а также препараты и мероприятия, корректирующие вегетативный статус. В некоторых случаях можно эффективно использовать препараты, которые обладают анксиолитической активностью [4, 8].

При выявлении дуоденальной гипертензии следует использовать ферментные препараты. Когда в просвете двенадцатиперстной кишки ускоряется переваривание пищи, внутрипросветное давление снижается, благодаря чему опорожнение желудка происходит быстрее и легче. Также происходит понижение давления в протоках поджелудочной железы. Чтобы был достигнут желаемый эффект, в просвете двенадцатиперстной кишки важно создать высокую концентрацию препарата. Однако в ферментном препарате не должно содержаться компонентов желчи, так как в случае дуоденогастрального рефлюкса желчные кислоты травмируют слизистую желудка. Терапия считается эффективной, если улучшаются симптомы, связанные с недостаточностью поджелудочной железы: например, происходит уменьшение болей в животе и метеоризма, улучшение стула, снижение стеатореи [4, 7].

Кроме того, рекомендуется применение обволакивающих, антисекреторных препаратов, которые защищают слизистую желудка от агрессивного влияния желчных кислот, а слизистую двенадцатиперстной кишки — от негативного воздействия кислых пищевых масс. Благодаря блокаторам протонной помпы, снижающим градиент рН, ускоряется эвакуация пищи из желудка.

В некоторых случаях эффективно использование прокинетики — блокаторов D_2 -рецепторов дофамина, усиливающих антропилорическую моторику. Также эффективно назначать миотропные спазмолитики, снижающие тонус спазмированных мышц кишечника без оказания негативного влияния на его нормальную перистальтику.

При проведении комплексной терапии нарушений антродуоденальной моторики особое внимание следует уделить тримебутину (Тримедат) — 3,4,5-trimethoxybenzoic acid 2-(dimethylamino)-2-phenylbutylester. Это агонист опиатных рецепторов. Он осуществляет связь с μ -, κ - и δ -рецепторами, при этом, не будучи специфичным к какому-либо типу опиатных рецепторов, изменяет уровень мотилина, вазоинтестинального пептида, гастрина, глюкагона. Таким образом, данный препарат оказывает преобразующее действие на моторику пищеварительного тракта и снижает висцеральную чувствительность [8]. В связи с наличием системного влияния Тримедат считается базовым препаратом, который сочетается с корректорами моторики других фармакологических групп при коррекции нарушений моторной функции любого отдела желудочно-кишечного тракта и, в частности, антродуоденальной зоны [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром мальабсорбции (патофизиология, клиника, лечение). Пособие для практических врачей. М 1998; 28. (Belousova E.A., Zlatkina A.R. Malabsorption syndrome (pathophysiology, clinical features, treatment). Handbook for practitioners. Moscow 1998; 28.)
2. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Нарушение пищеварительных функций поджелудочной железы у детей. Учебно-методическое пособие. М 2006; 40. (Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Disturbance of the digestive functions of the pancreas in children. Traininghand book. Moscow 2006; 40.)
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Вopr совр педиат 2003; 2: 5 (Korovina N.A., Zakharova I.N., Malova N.E. Exocrine pancreatic insufficiency. Vopr sov pedit 2003; 2: 5.)
4. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Гастроэнтерология детского возраста. М: Медпрактика-М 2008; 360. (Bel'mer S.V., Khavkin A.I. Gastroenterology childhood. Moscow: Medpraktika-M 2008; 360.)
5. Gschwantler M., Kogelbauer G., Klose W. et al. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. Gastroenterol 1995; 108: 1246–1249.
6. Lankisch P.G., Schidt I., Konig H. et al. Faecalelastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. Gut 1998; 42: 551–554.
7. Nissler K., Von Katte I., Huebner A. et al. Pancreatic Elastase 1 in Feces of Preterm and Term Infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 28–31.
8. Хавкин А.И. Нарушение антродуоденальной моторики: подходы к коррекции. Трудный пациент 2012; 10: 8–9: 4–7. (Khavkin A.I. Disturbance of the Antro-duodenal motility: Approaches to the correction. Trudnyj patsient 2012; 10: 8–9: 4–7.)

Поступила 03.03.15

Использование соков прямого отжима в питании детей первого года жизни

И.Я. Конь, М.В. Гмошинская, О.В. Георгиева, Т.В. Абрамова, В.И. Куркова, Л.В. Шевякова, Е.К. Байгарин, А.А. Жогова, А.Г. Соколова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания», Москва

Use of fresh squeezed juices in the feeding of infants during the first year of life

I.Ya. Kon, M.V. Gmoshinskaya, O.V. Georgieva, T.V. Abramova, V.I. Kurkova, L.V. Shevyakova, E.K. Baigarin, A.A. Zhogova, A.G. Sokolova

Research Institute of Nutrition, Moscow

Дана сравнительная оценка пищевой ценности соков прямого отжима и восстановленных, предназначенных для питания детей первого года жизни. Приведены данные лабораторных исследований содержания микроэлементов меди и хрома в соках прямого отжима под торговой маркой «ФрутоНяня». Представлены требования к сырью, производству и технологии, к системе контроля качества соков и нектаров для детского питания. Даны практические рекомендации по применению соков в питании детей первого года жизни.

Ключевые слова: дети раннего возраста, соки, микроэлементы, витамины, медь, хром, пищевые волокна, обеспеченность витаминами.

The paper comparatively analyzes the nutritive value of fresh squeezed and reconstituted juices intended for infant feeding during the first year of life. It presents laboratory data on the content of the trace elements copper and chromium in the fresh squeezed juices under the brand name of FrutoNyanya. Requirements for their raw materials, manufacture and technology, as well as a quality control system for baby juices and nectars are provided. Practical recommendations are given for the use of juices in the feeding of infants during the first year of life.

Key words: infants, juices, trace elements, vitamins, copper, chromium, dietary fibers, vitamin provision.

Согласно техническому регламенту Таможенного Союза «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей» (ТР ТС 023/2011) [1], сок — жидкий пищевой продукт, который несброжен, способен к брожению, получен из съедобных частей доброкачественных, спелых, свежих или сохраненных свежими либо высушенных фруктов и/или овощей путем физического воздействия на эти съедобные части и в котором в соответствии с особенностями способа его получения сохранены характерные для сока из одноименных фруктов и/или овощей пищевая ценность, физико-химические и органолептические свойства. Сок может быть осветленным. В сок могут быть добавлены концентрированные натуральные ароматообразующие фруктовые вещества и/или концентрированные натуральные ароматообразующие овощные

вещества, фруктовая и/или овощная мякоть и/или фруктовое и/или овощное пюре (в том числе концентрированное — для восстановленного сока). Смешанный сок производят путем смешивания двух и более различных соков или соков и фруктовых и/или овощных пюре. Консервирование сока может быть осуществлено только с использованием физических способов.

Соки в зависимости от способов их производства и обработки фруктов и/или овощей бывают следующих видов:

а) сок прямого отжима — сок, произведенный путем механической обработки непосредственно свежих или сохраненных свежими фруктов и/или овощей;

б) свежотжатый сок — сок прямого отжима, произведенный из свежих или сохраненных свежими фруктов и/или овощей в присутствии потребителей и не подвергавшийся консервированию;

в) восстановленный сок — сок, произведенный из концентрированного сока или концентрированного сока и сока прямого отжима и питьевой воды.

Восстановленный томатный сок может быть произведен также путем восстановления концентрированных томатной пасты и/или томатного пюре.

Соки принадлежат к числу продуктов, широко используемых в питании детей первого года жизни. Именно соки многие годы включали первыми в рацион младенцев в качестве дополнения к грудному молоку или его заменителям. Это было обусловлено, прежде всего, тем, что они имеют ту же привычную для младенца жидкую консистенцию, что и молоко,

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:125–130

Адрес для корреспонденции: Конь Игорь Яковлевич — д.м.н., проф., гл.н.с. лаборатории возрастной нутрициологии НИИ питания

Гмошинская Мария Владимировна — д.м.н., в.н.с. той же лаборатории

Георгиева Ольга Валентиновна — к.т.н., ст.н.с. той же лаборатории

Абрамова Татьяна Владимировна — к.м.н., н.с. той же лаборатории

Куркова Вера Ивановна — лаборант-исследователь той же лаборатории

Шевякова Людмила Владимировна — к.б.н., ст.н.с. лаборатории химии пищевых продуктов того же учреждения

Байгарин Евгений Кайратович — к.м.н., н.с. той же лаборатории

Жогова Анастасия Александровна — мл.н.с. лаборатории метаболизма и протеомного анализа

Соколова Анна Георгиевна — сотрудник того же учреждения

109240 Москва, Устьинский пр., д. 2/14

Таблица 1. Пищевая ценность восстановленных соков и соков прямого отжима «ФрутоНяня»

Продукт	Углеводы, г/100 г	Энергетическая ценность, ккал/100 г	Калий, мг/100 г (% РСП ¹ ребенка в возрасте до 3 лет)*
Сок яблочный с мякотью восстановленный	11,2	44,8	90–150 (22,5–37,5)
Сок яблочный с мякотью прямого отжима	10,0	40,0	70–150 (17,2–37,5)
Сок яблочно-грушевый с мякотью восстановленный	11,4	45,6	70–160 (17,2–40)
Сок яблочно-грушевый с мякотью прямого отжима	10,2	40,8	90–170 (22,5–42,5)
Сок яблочно-сливовый с мякотью прямого отжима	10,4	41,6	90–170 (22,5–42,5)
Сок яблочно-черносмородиновый с мякотью прямого отжима	10,0	40,0	90–170 (22,5–42,5)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: * — методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 18.12.2008 г.

¹ РСП — рекомендуемая суточная потребность.

и введение соков позволяет обеспечить организм ребенка рядом новых для него пищевых веществ, в первую очередь сахарами, калием, железом, а также органическими кислотами, способствующими оптимальному функционированию органов пищеварения [2, 3].

Свежевыжатые соки характеризуются более высокими органолептическими свойствами (вкусом, ароматом) и в ряде случаев более высокой витаминной ценностью, чем консервированные. Однако, учитывая неблагоприятную экологическую обстановку в стране, нельзя исключить, что плоды и овощи, из которых готовят соки в домашних условиях, окажутся загрязненными остаточными количествами тяжелых металлов, пестицидов, нитратов, радионуклидов и других загрязнителей. Кроме того, при приготовлении в домашних условиях возможен значительный риск микробного загрязнения сока и, тем самым, риск развития у младенцев пищевых отравлений и кишечных инфекций. В связи с этим в питании детей первого года жизни наиболее целесообразно использовать соки промышленного производства [4].

Важно еще раз подчеркнуть, что соки промышленного производства могут быть изготовлены либо непосредственно из свежих фруктов, ягод и овощей — сок прямого отжима; либо из соответствующих концентрированных соков и/или пюре, которые хранятся в специальных емкостях, а при необходимости разводятся водой (до исходной 100%-й концентрации в соках плодов и овощей) и фасуются в стерильных условиях — восстановленные соки. Примерами таких продуктов могут служить соки прямого отжима «ФрутоНяня». Для производства соков прямого отжима «ФрутоНяня» используются сорта яблоки Golden Delicious. Технология производства соков прямого отжима такова, что сок после отжима сразу разливается в упаковку «Тетра Пак» (без стадии осветления!). Технология производства позволяет сохранить мак-

симум витаминов и минеральных веществ, а также аромат и свежесть натуральных плодов. Единственная кратковременная тепловая нагрузка перед розливом сока — 30 с. Данные о пищевой ценности восстановленных соков и соков прямого отжима под торговой маркой «ФрутоНяня» представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, и в восстановленных соках, и в соках прямого отжима содержание углеводов было близким — 11,2–11,4 и 10,0–10,4 мг/100 г соответственно. Энергетическая ценность обоих видов соков также была сходной — 44,8–45,6 и 40,0–41,6 ккал/100 г соответственно. Оба вида соков содержат значительные количества калия (70–170 мг/100 г). Соки прямого отжима «ФрутоНяня» содержат микроэлементы медь и хром, а также хлорогеновую кислоту, в наибольшем количестве имеющуюся в яблочном соке.

Хлорогеновая кислота — сложный эфир кофейной кислоты и одного из стереоизомеров хинной кислоты, широко распространена в природе и содержится в наибольшем количестве в кофейных зернах, семенах подсолнечника, листьях черники и белого тополя, яблоках, корне цикория. Биосинтез хлорогеновой кислоты происходит исключительно в растениях из фенилаланина через стадию образования шикимовой кислоты. Хлорогеновая кислота обладает сильными антиоксидантными, антивирусными, антибактериальными и антигрибковыми свойствами, проявляет гипогликемическое, гипохолестеринемическое, противораковое и гепатопротекторное действие. Установлены ее пребиотические свойства.

Содержание **меди** в организме человека составляет 75–150 мг. Медь, наряду с железом, необходима для нормального кроветворения. Вместе с тем она участвует в построении одного из белков крови — церулоплазмينا и фермента супероксиддисмутазы, являющихся важными компонентами антиоксидантной системы крови. Кроме того, медь входит

Таблица 2. Содержание меди и хрома в соках прямого отжима «ФрутоНяня»

Продукт	Определяемое вещество	Фактическое значение, мкг/100 г (погрешность, %)	% РСП ребенка раннего возраста (до 3 лет)*
Сок яблочно-сливовый прямого отжима с мякотью	Медь	52 (2)	10,4
Сок яблочно-грушевый прямого отжима с мякотью	Медь	34 (2)	6,8
Сок яблочный прямого отжима с мякотью	Хром	2 (7)	18,1
Сок яблочно-черносмородиновый прямого отжима с мякотью	Хром	1 (7)	9

в состав ряда ферментов, регулирующих процессы биологического окисления и метаболизма основных белков соединительной ткани, — коллагена и эластина. Недостаточность меди проявляется у детей задержкой психомоторного развития, гипотонией, гипопигментацией кожи и волос, гепатоспленомегалией, анемией, поражением костей. Основными причинами возникновения недостаточности меди являются врожденные дефекты метаболизма, нерациональное вскармливание, длительное парентеральное питание. Риск развития недостатка меди в раннем детском возрасте особенно велик, поскольку именно в этот период одним из основных продуктов питания являются молоко и молочные продукты, содержание меди в которых очень низко [5–8].

Содержание **хрома** в организме человека ниже, чем многих других микроэлементов, и составляет лишь 6–12 мг. Значительные (до 2 мг) количества хрома сконцентрированы в коже, а также в костях и мышцах. С возрастом содержание хрома в организме, в отличие от других микроэлементов, прогрессивно снижается. Биологическая роль хрома связана с его участием в регуляции углеводного и липидного обмена и прежде всего с поддержанием нормальной толерантности к глюкозе. Введение в организм этого элемента восстанавливает нормальную толерантность к глюкозе у детей с белково-энергетической недостаточностью. Предполагают, что биологически активная форма хрома образует комплексное соединение с инсулином, обладающее более высокой активностью, чем свободный инсулин. Способность к синтезу биологически активной формы хрома в организме человека ограничена, что и определяет необходимость поступления этого вещества с пищей. Хром участвует также в регуляции метаболиз-

ма холестерина и активации ряда ферментов (фосфоглюкомутазы, трипсина и др.). Недостаточность данного элемента может возникать у лиц, находящихся на полном парентеральном питании. Хром содержится в продуктах питания в довольно низких концентрациях. При обычном смешанном питании он поступает в организм в количествах, лишь незначительно превышающих нижнюю границу физиологической потребности взрослых людей в данном микроэлементе. Поэтому при несбалансированном построении пищевых рационов, однообразном питании может возникать его относительная недостаточность [5–8].

Содержание **меди** и **хрома** в соках прямого отжима «ФрутоНяня» (соки с мякотью: яблочный, яблочно-сливовый, яблочно-грушевый, яблочно-черносмородиновый) определялось в лаборатории химии пищевых продуктов НИИ питания атомно-абсорбционным методом (протокол № 1035/17-14 от 17 сентября 2014 г.). Результаты исследования представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, порция сока прямого отжима с мякотью «ФрутоНяня» (100 мл) обеспечивает ребенку раннего возраста (до 3 лет жизни) 6,8–10,4% РСП меди и 9–18% РСП хрома.

В лаборатории метаболомного и протеомного анализа НИИ питания в двух соках прямого отжима «ФрутоНяня» с мякотью (яблочный и яблочно-грушевый) с использованием жидкостного хроматографа (модель Agilent 1100, детектор VWD) было проведено определение содержания хлорогеновой кислоты, протокол № 00001/1035/14-14 от 16 августа 2014 г. Установлено, что сок яблочный прямого отжима с мякотью содержит $0,12 \pm 0,01$ мг/мл хлорогеновой кислоты, сок яблочно-грушевый прямого отжима с мякотью — $0,11 \pm 0,01$ мг/мл.

Таблица 3. Средняя дегустационная оценка соков прямого отжима «ФрутоНяня»

Продукт	Итоговая оценка
Сок яблочный прямого отжима	4,6
Сок яблочный восстановленный	4,6
Сок яблочно-грушевый прямого отжима	4,7
Сок яблочно-грушевый восстановленный	4,6
Сок яблочно-черносмородиновый прямого отжима	4,4
Сок яблочно-сливовый прямого отжима	4,3

Как уже было отмечено, свежевыжатые соки, а также соки прямого отжима характеризуются более высокими органолептическими свойствами (вкусом, ароматом), чем консервированные. В связи с этим в лаборатории возрастной нутрициологии НИИ питания была проведена сравнительная дегустация соков прямого отжима и восстановленных соков «ФрутоНяня». Показано, что соки прямого отжима, как и восстановленные, обладают хорошими органолептическими свойствами. Средняя дегустационная оценка 6 соков прямого отжима «ФрутоНяня» по 5-балльной шкале составила 4,3–4,7 балла. Результаты дегустации приведены в табл. 3.

Соки с мякотью содержат значительные количества растительных волокон, в том числе клетчатки, пектина и др. Определение содержания **пищевых волокон** в соках прямого отжима с мякотью «ФрутоНяня» проведено в лаборатории химии пищевых продуктов НИИ питания каскадно-ферментным методом (с предварительной гомогенизацией образца), протокол № 1035/17 от 15 сентября 2014 г. Результаты исследования приведены в табл. 4. Как видно из табл. 4, порция сока прямого отжима с мякотью «ФрутоНяня» (100 мл) обеспечивает ребенку раннего возраста (до 3 лет жизни) 15–17,5% РСП пищевых волокон.

Соки промышленного производства могут быть изготовлены из одного вида плодов или овощей (моносоки), двух или нескольких видов (купажированные соки). Пищевая ценность соков определяется прежде всего наличием в них природных сахаров (глюкозы, фруктозы, сахарозы), которые легко всасываются и окисляются в организме, являясь легкоусвояемыми источниками энергии. Содержание сахаров в натуральных овощных и фруктовых соках составляет 4–16 г/100 мл. Другим важным компонентом соков служат органические кислоты (яблочная, лимонная и др.), способствующие процессу пищеварения, что имеет особое значение для детей первого года жизни, для которых характерна низкая кислотность желудочного сока, обусловленная незрелостью механизмов секреции соляной кислоты в желудке. Именно сахара и органические кислоты и их соотношение определяют кисло-сладкий вкус соков. Примечательно, что для каждого из плодов и овощей характерен свой спектр органических кислот и соотношение основных сахаров. Поэтому аналитическое

определение содержания и соотношения органических кислот, глюкозы, фруктозы и сахарозы в соках служит основным критерием оценки их подлинности и натуральности. Вместе с тем высокое содержание органических кислот в соках предопределяет их высокую кислотность, что может вызвать раздражение незрелой слизистой кишечника и желудка и привести к развитию явлений пищевой непереносимости (диарея, срыгивания и др.). В связи с этим титруемая кислотность соков для детского питания не должна превышать 0,8% (в пересчете на яблочную кислоту), за исключением соков из citrusовых фруктов, для которых титруемая кислотность не должна превышать 1,2% (в пересчете на лимонную кислоту).

Соки содержат также значительно количество калия (до 300 мг/100 мл) и железа (до 2 мг/100 мл), особенно сливовый сок. Содержание других минеральных веществ и микроэлементов в соках относительно невелико. Что касается содержания витаминов, то их уровень в небогатых консервированных соках крайне мал, и соки вопреки существующим представлениям, как правило, не могут служить важным источником витаминов для детей, обеспечивая не более 2–5% от суточной потребности детей в этих нутриентах. Исключением, однако, являются черносмородиновый сок, содержащий аскорбиновую кислоту в значительном количестве, а также морковный и в меньшей степени абрикосовый, персиковый, тыквенный соки, служащие важным дополнительным источником β-каротина (провитамина А), превращающегося в организме в витамин А. Смешанные соки из нескольких фруктов или овощей и фруктов обладают более высокой пищевой ценностью, чем моносоки, поскольку они взаимно обогащены пищевыми веществами из разных видов фруктов и овощей, например, β-каротином из моркови и тыквы и витамином С из черной смородины, апельсина, других фруктов и овощей.

Санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к сокам для детского питания

Следует указать, что в связи со значительным расширением ассортимента отечественных соков для детского питания, производимых не только на специальных предприятиях и линиях, но и на предприятиях и линиях, выпускающих соки

Таблица 4. Содержание пищевых волокон в соках прямого отжима с мякотью «ФрутоНяня»

Продукт	Суммарное содержание пищевых волокон, %	% РСП ребенка раннего возраста (до 3 лет)*	Из них	
			нерастворимая фракция, %	растворимая фракция, %
Яблочный сок	1,2	15	0,2	1,0
Яблочно-сливовый сок	1,3	16,2	0,5	0,8
Яблочно-грушевый сок	1,4	17,5	0,6	0,8
Яблочно-черносмородиновый сок	1,3	16,2	0,4	0,9

для массового потребления, к сокам для детского питания предъявляются особые требования, регламентируемые Федеральным законом № 178-ФЗ «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей», техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 023/2011 «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей», «Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», утвержденными решением Комиссии Таможенного союза № 299 от 28.05.2010 г.; техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» и СанПиН 2.3.2.1940-05 «Организация детского питания» [9–11].

Требования к сырью. Для изготовления соков прямого отжима должны быть использованы свежие фрукты и овощи, соответствующие санитарно-гигиеническим требованиям к сырью для производства продуктов детского питания. При изготовлении соков для детского питания не допускается использование синтетических и идентичных натуральным ароматизаторов, искусственных красителей и других пищевых добавок, за исключением лимонной и аскорбиновой кислот. Все сырье, используемое при производстве соков и нектаров для детского питания, должно соответствовать перечисленным выше нормативным документам.

Практические рекомендации по применению соков в питании детей первого года жизни

Вопрос об оптимальных сроках введения соков в рацион малышей остается спорным. В соответствии с современной точкой зрения детям, находящимся на исключительно грудном вскармливании, соки, как и другие продукты, следует давать с 6 мес жизни и старше [12, 13]. Детям, находящимся на преимущественно грудном и смешанном вскармливании, сок следует назначать в возрасте не ранее 4 мес (т.е. с 5-го месяца жизни), а еще лучше в более позднем возрасте. Введение соков и нектаров в рацион ребенка необходимо начинать с сока из одного вида фруктов (для исключения его возможной непереносимости). При приеме соков из смеси фруктов существенно выше вероятность возникновения реакций пищевой непереносимости, причем неизвестно, на какой из ингредиентов данного

сока. Поэтому сначала приучают ребенка к однокомпонентным сокам и нектарам, а потом, но не ранее 5 мес жизни, вводят купажированные соки из смеси фруктов и овощей, к которым ребенок уже привык или содержащих один новый для ребенка вид сока. Введение сока или нектара в питание ребенка следует начинать с $\frac{1}{2}$ чайной ложки (для своевременного выявления неблагоприятных реакций), постепенно увеличивая количество сока до 30–50 мл в 5–6 мес жизни и до 100 мл к концу первого года. Начинать введение целесообразнее всего с осветленного яблочного сока, который характеризуется низкой кислотностью и невысокой сенсibilизирующей активностью. Следующими можно вводить в рацион соки из слив, персиков, абрикосов, а также овощной сок из моркови, а затем, с 5 мес жизни, — поликомпонентные соки и нектары. Апельсиновый, мандариновый, клубничный, томатный соки, принадлежащие к числу продуктов с высокой потенциальной аллергенностью, не следует давать ранее 6–7 мес жизни. Это относится и к сокам из тропических и других экзотических фруктов (манго, гуава, папайя и др.).

При назначении соков детям, определении их количества следует учитывать возраст, состояние здоровья ребенка, особенности пищеварительной системы, аппетита и др. Необходимо, в частности, учитывать возможное действие соков на функцию желудочно-кишечного тракта. Кислые и терпкие соки и нектары (черносмородиновый, вишневый, клюквенный, лимонный и др.) могут вызывать раздражение незрелой слизистой желудка и кишечника и тем самым инициировать или усиливать срыгивание и вызывать нарушения стула. В таких случаях можно рекомендовать разводить соки кипяченой водой. Соки с мякотью, в частности абрикосовый, персиковый, сливовый, морковный и др., могут усиливать двигательную активность кишечника, что делает весьма целесообразным их введение в рацион детей со склонностью к запорам, но не в рацион детей с неустойчивым стулом. Вместе с тем, как уже упоминалось, введение таких соков, содержащих значительное количество природных сахаров, может, напротив, вызвать или усилить у детей явления кишечной дискинезии, проявлением которой могут быть как диарея, так и усиление запоров (вместо ожидаемого облегчения стула) и беспокойство ребенка. Очевидно, что следует принимать во внимание и возможность пищевой непереносимости (в том числе аллергических реакций) ряда соков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Технический регламент таможенного союза ТР ТС 023/2011 «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей». (Tekhnicheskij reglament tamozhennogo soyuza TR TS 023/2011 «Tekhnicheskij reglament na sokovuyu produktsiyu iz fruktov i ovoshhej».)
2. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М 2013; 340–349. (Detskoe pitanie. Rukovodstvo dlya vrachej. V.A. Tutel'yan, I.Ya. Kon' (eds). Moscow 2013; 340–349.)
3. Конь И.Я. Значение соков в питании здоровых детей раннего дошкольного и школьного возраста. *Вопр питания* 1999; 1: 10–13. (Kon' I.Ya. Znachenie sokov v pitanii zdorovykh detey)

- vykh detej rannego doshkol'nogo i shkol'nogo vozrasta. Vopr pitaniya 1999; 1: 10–13.)
4. Конь И.Я., Абрамова Т.В., Куркова В.И. и др. Фруктовые соки в питании детей первого года жизни как источник микронутриентов: новые возможности. Consilium Medicum Педиатрия 2007; 1: 101–103. (Kon' I.Ya., Abramova T.V., Kurkova V.I. et al. Fruktovye soki v pitanii detej pervogo goda zhizni kak istochnik mikronutrientov: novye vozmozhnosti. Consilium Medicum Pediatriya 2007; 1: 101–103.)
 5. Детское питание. Руководство для врачей под редакцией В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М 2013; 134–141. (Detskoe pitanie. Rukovodstvo dlya vrachej pod redaktsiej V.A. Tutel'jana, I.Ya. Kon'ya. Moskva 2013; 134–141.)
 6. Конь И.Я., Копытько М.В., Алешко-Ожневский Ю.П. и др. Изучение обеспеченности цинком и медью детей дошкольного возраста Москвы с помощью неинвазивных методов. Педиатрия 2000; 6: 21–25. (Kon' I.Ya., Kopyt'ko M.V., Aleshko-Ozhevskij Yu.P. et al. Izuchenie obespechennosti tsinkom i med'yu detej doshkol'nogo vozrasta g. Moskvy s pomoshh'yu neinvazivnykh metodov. Pediatriya 2000; 6: 21–25.)
 7. Конь И.Я., Махова Н.Н., Копытько М.В. и др. Изучение обеспеченности цинком, медью и селеном московских детей дошкольного возраста. Гиг и сан 2001; 1: 19–25. (Kon' I.Ya. Makhova N.N., Kopyt'ko M.V. et al. Izuchenie obespechennosti tsinkom, med'yu i selenom moskovskikh detej doshkol'nogo vozrasta. Gig i san 2001; 1: 19–25.)
 8. Тутельян В.А. К вопросу коррекции дефицита микронутриентов с целью улучшения питания и здоровья детского и взрослого населения на пороге третьего тысячелетия. Vopr pitaniya 2000; 4: 6–7. (Tutel'yan V.A. K voprosu korreksii defitsita mikronutrientov s tsel'yu uluchsheniya pitaniya i zdorov'ya detskogo i vzroslogo naseleniya na poroge tret'ego tysyacheletiya. Vopr pitaniya 2000; 4: 6–7.)
 9. Федеральный закон №178-ФЗ «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей». (Federal'nyj zakon №178-FZ «Tekhnicheskij reglament na sokovuyu produktsiyu iz fruktov i ovoshhej».)
 10. «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)». Утвержденные решением Комиссии Таможенного союза №299 от 28.05.2010 г. («Edinye sanitarno-ehpidemiologicheskie i gigienicheskie trebovaniya k tovaram, podlezhashhim sanitarno-ehpidemiologicheskomu nadzoru (kontrolyu)» /Utvverzhdennye resheniem Komissii Tamozhennogo soyuza №299 ot 28.05.2010 g.)
 11. Технический регламент таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». (Tekhnicheskij reglament tamozhennogo soyuza TR TS 021/2011 «O bezopasnosti pishhevoj produktsii».)
 12. Тутельян В.А., Батулин А.К., Конь И.Я. и др. Характер питания детей в грудного и раннего возраста в Российской Федерации: практика введения прикорма. Педиатрия 2009; 6: 77–83. (Tutel'yan V.A., Baturin A.K., Kon' I.Ya. et al. KHarakter pitaniya detej v grudnogo i rannego vozrasta v Rossijskoj Federatsii: praktika vvedeniya prikorma. Pediatriya 2009; 6: 77–83.)
 13. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В. и др. Клинико-физиологическое обоснование новой схемы введения прикорма. Vopr det dietol 2011; 9: 3: 23–28. (Kon' I.Ya., Gmoshinskaya M.V., Abramova T.V. et al. Kliniko-fiziologicheskoe obosnovanie novoj skhemy vvedeniya prikorma. Vopr det dietol 2011; 9: 3: 23–28.)

Поступила 14.05.15

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В этом номере журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» представляем Вашему вниманию Материалы XIV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием

Конгресс состоится

20-22 октября 2015 года, Москва,

Гостиничный комплекс «КОСМОС», проспект Мира, 150

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА КОНГРЕССА:

125412 г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
им. Ю.Е. Вельтищева

РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Оргкомитет Конгресса «Инновационные технологии
в педиатрии и детской хирургии»

Контактные телефоны:

Калашникова Татьяна Викторовна

Тел.: +7 (499) 487-05-69

Факс: +7 (495) 484-58-02

моб.: +7 (926) 525-16-82

e-mail: congress@pedklin.ru

сайт: www.congress2015.pedklin.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЕ ПАРТНЕРЫ

SANOFI



ГЛАВНЫЕ ПАРТНЕРЫ

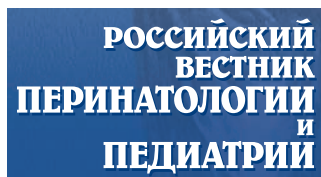
 **акрихин**
Люди заботятся о Людах



ПАРТНЕРЫ



ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ



ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА



Доктор.Ру
медицинский журнал



ОРГАНИЗАТОР ВЫСТАВКИ



БРОНИРОВАНИЕ ГОСТИНИЦЫ

Hotel
COSMOS



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
ИМ. Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

ТЕЗИСЫ XIV РОССИЙСКОГО
КОНГРЕССА
«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ
ХИРУРГИИ»
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

СОДЕРЖАНИЕ

Раздел 1

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

ТЕЗИСЫ	136
---------------------	------------

Раздел 2

ПЕДИАТРИЯ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ	142
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И НУТРИЦИОЛОГИЯ	148
ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК И ПАТОЛОГИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	155
КАРДИОЛОГИЯ	165
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ.....	173
НЕФРОЛОГИЯ	197
НЕВРОЛОГИЯ	219
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ	227
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	239

Раздел 3	
ЭКОПАТОЛОГИЯ И ПРОТИВОРАДИАЦИОННАЯ ЗАЩИТА.....	243
Раздел 4	
РАЗНОЕ	
<i>ТЕЗИСЫ</i>	248
Раздел 5	
РАБОТЫ НА КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ	
<i>РАБОТЫ</i>	259
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ	274

Раздел 1

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

ТЕЗИСЫ

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ, КАК ФОРМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РЕБЕНКА

Гордиенко Л.М., Макаева И.И., Барсукова С.В.

ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург

Проведен анализ эффективности метода психолого-медико-педагогического консилиума (ПМПК) в системе медико-социальной помощи семьям с детьми с отклонениями в развитии и детьми-инвалидами.

Проведен ретроспективный анализ карт индивидуального наблюдения в Центре психолого-педагогической реабилитации детей (ЦППРД) «Орион» г. Оренбурга за период 2004-2014 гг. (10 лет).

Установлено, что деятельность ПМПК направлена на определение, разработку методов социально-педагогической реабилитации и мониторинг показателей их эффективности. Выявлена тенденция к «омоложению» контингента пациентов, обратившихся на консультацию в ЦППРД «Орион». В возрастной структуре пациентов преобладают дети раннего (25%) и дошкольного возраста (50%), реже (17%) — дети в возрасте 7-10 лет и старше 10 лет (8%). На ПМПК чаще обращались мальчики (от 55% до 70% в разных возрастных группах) по сравнению с девочками (от 45% до 30%, $p < 0,05$). По результатам комплексного обследования детей психосоматическая патология выявлена у 48-65% пациентов разных возрастных групп. Дети II группы здоровья составили 48%, пациенты III группы здоровья — 27%, IV-V групп — 25% детей.

Отмечается тенденция к росту числа пациентов с сочетанной патологией (от 34 до 54% детей разных возрастных групп), чаще заболеваний центральной нервной системы (70-85%) с нарушениями опорно-двигательного аппарата (47-58%) и соматическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем (30-40%).

Выводы: Наиболее часто на ПМПК обращаются родители детей раннего и дошкольного возраста, пациенты с сочетанными нарушениями, чаще психосоматического характера. Раннее обращение родителей за психолого-медико-педагогической помощью, а также комплексный подход в реабилитации детей с учетом возраста ребенка и его функциональных особенностей, разработка индивидуальных программ реабилитации является эффективным методом повышения качества жизни ребенка с отклонениями здоровья.

ДЕТСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ: ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОБУЧЕНИЯ БУДУЩИХ ПЕДИАТРОВ

Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л.

ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России, г. Воронеж

Введение. Учитывая возросшие потребности системы здравоохранения, а также требования Федеральных

государственных образовательных стандартов необходима оптимизация технологии клинического обучения.

Цель исследования — определить технологии, методы и средства для оптимизации клинического обучения будущих педиатров детской нефрологии.

Материалы и методы. Сплошной аудиторный персонализированный опрос, выполненный с использованием интерактивной системы опроса и тестирования, 115 студентов 6 курса педиатрического факультета после завершения обучения педиатрической нефрологии. Литературный обзор, анализ, синтез, обобщение. Результаты. Большинство студентов (93,9%) согласны, что для оказания надлежащего качества педиатрической помощи детям с нефрологическими заболеваниями им необходимы дополнительные знания, 93% — убеждены, что требуется совершенствование практических умений. Несмотря на то, что 75,7% респондентов считают, что целесообразно увеличить продолжительность цикла обучения детской нефрологии, 41,5% — обращают внимание, что необходима прежде всего оптимизация внеаудиторной самостоятельной работы. По мнению 67,8% участников опроса, онлайн-курсы могут повысить эффективность их учебной деятельности. 75,7% студентов отметили, что клиническое обучение должно осуществляться у постели больного. На основании результатов обзора зарубежного опыта для повышения качества подготовки будущих педиатров, учитывая результаты опроса студентов, внедрены следующие технологии обучения и оценивания: обучение, основанное на результатах, онлайн курс для внеаудиторной самостоятельной работы, технология «перевернутый класс», элементы симуляционного и командного обучения, формирующее тестирование с использованием интерактивной системы опроса и тестирования. Разработана и внедрена методика объективной структурированной письменной аттестации. Благодаря оптимизации учебного процесса, достигнуто статистически значимое повышение среднего балла промежуточной аттестации. Дальнейшее совершенствование обучения осуществляется на основе методологии непрерывного улучшения качества. Заключение. Комплексный анализ текущей практики клинического обучения, в том числе с учетом мнения студентов, а также изучение зарубежного опыта являются важными компонентами непрерывного улучшения качества медицинского образования.

ИНТЕГРАЦИЯ ИННОВАЦИЙ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л.

ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России, г. Воронеж

Введение. Последние годы характеризуются значительным расширением возможностей для внедрения

инновационных интерактивных технологий обучения и оценивания в медицинском образовании (симуляционное, командное, электронное обучение, интерактивные системы опроса и тестирования и другие). Однако интеграция инноваций в традиционную технологию обучения часто бывает нерезультативной, учитывая недостаток учебного времени (аудиторных часов) при перегруженности содержания рабочих программ. Одним из вариантов решения этой проблемы является организация обучения в соответствии с технологией «Перевернутый класс». «Перевернутый класс» (flipped classroom) — это технология обучения, которая состоит из двух взаимосвязанных этапов: внеаудиторной учебной деятельности студентов на основе видеоматериалов, разработанных преподавателем, и последующего аудиторного интерактивного учебного занятия.

Цель исследования. Научно обосновать, разработать и внедрить адаптированную к потребностям медицинского образования технологию «Перевернутый класс».

Материалы и методы. Технология клинического обучения на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Литературный обзор, анализ, синтез, моделирование, проектирование.

Результаты и обсуждение. Адаптированная для клинического обучения технология «Перевернутый класс» на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии имеет три обязательных составляющих: 1. Онлайн-курс для внеаудиторной самостоятельной работы (e-learning), состоящий из модулей для каждого занятия, которые включают видеозаписи презентаций и инструкций преподавателя и тесты для самоконтроля; 2. Диагностический (формирующий) контроль приобретенных знаний с использованием интерактивной системы опроса и тестирования, который организуется в начале аудиторного занятия и сопровождается интерактивным обсуждением вопросов, вызвавших затруднения; 3. Реализация активных и интерактивных методов и технологий обучения, направленных на применение знаний, формирование знаний высокого уровня, практических умений и компетенций, т.е. на достижение планируемых результатов обучения высокого уровня. Например, учебное занятие может быть посвящено интерактивному решению проблем и задач, анализу и обсуждению клинических случаев, взаимообучению и командной работе, отработке практических умений и компетенций с использованием средств симуляции, обучению у постели больного и т.д.

Заключение. Адаптированная технология «Перевернутый класс» может обеспечить эффективную интеграцию инноваций в медицинском образовании и способствовать достижению результатов обучения высокого уровня.

НУТРИЦИОЛОГИЯ: ПРОГРАММА ОБУЧЕНИЯ БАЗОВЫМ ПРИНЦИПАМ ЗДОРОВОГО ПИТАНИЯ

Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л.

ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России, Воронеж

Введение. Влияние рациона питания на здоровье населения, в том числе на развитие хронических неинфекционных заболеваний, которые являются ведущими причинами преждевременной смерти, доказано многочисленными исследованиями высокого качества. Медицинским работникам отводится ключевая роль в реализации программ в области здорового питания, что требует практико-ориентированных знаний, умений и навыков.

Цель исследования. Разработать и внедрить программу обучения студентов педиатрического факультета принципам здорового питания, которая направлена на формирование современного уровня знаний, а также навыка консультирования, обучения населения, оценки и коррекции рациона.

Материалы и методы. Дисциплина «Нутрициология», которая относится к дисциплинам вариативной части профессионального цикла ФГОС ВПО по специальности «Педиатрия». Технология проектирования рабочей программы на основе планируемых результатов обучения. Метод консультирования и обучения «Индивидуальная пирамида питания». Литературный обзор, анализ, синтез.

Результаты и обсуждение. Итоговая рабочая программа дисциплины «Нутрициология» состоит из двух разделов: «Общая нутрициология» и «Специальная нутрициология». Определены следующие основные планируемые результаты обучения в терминах умений, т.е. то, что студент должен уметь (быть в состоянии продемонстрировать) после завершения обучения: произвести опрос о рационе и режиме питания, осуществить качественный и количественный анализ рациона питания, установить физиологические потребности в энергии и пищевых веществах, оценить и при необходимости составить план коррекции рациона и режима питания, провести беседу о реализации плана коррекции, обучить базовым принципам здорового питания и адекватной физической активности. Одним из важных дополнительных планируемых результатов обучения является оптимизация собственных студенческих рационов. Определен понятийно-категориальный аппарат дисциплины, в том числе такие термины, как доказательная нутрициология и здоровое питание. Ключевым интегрирующим элементом программы обучения, облегчающим запоминание, понимание и применение базовых принципов здорового питания является навык построения «Индивидуальной пирамиды питания». Общее направление программы является практико-ориентированным, здоровьесберегающим и нацеленным на результат.

Заключение. Изучение принципов здорового питания на клинических кафедрах, начиная с младших курсов, помогает сформировать полноценный объем знаний, умений и навыков в области здорового питания, а также является фундаментом для последующего изучения детского питания, профилактической медицины и основ лечебного питания.

ПРОБЛЕМНОЕ ОБУЧЕНИЕ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ МОТИВАЦИИ

Попова И.В., Подлевских Т.С.

ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России,
г. Киров

Задача обучения заключается в умении создать проблемно-познавательную ситуацию, позволяющую каждому студенту раскрыть свои индивидуальные способности и повысить мотивацию к изучению предмета. С целью повышения мотивации изучения дисциплины «Педиатрия» у студентов лечебного факультета на кафедре внедрена технология проблемного обучения в форме проведения конференции. Цели конференции: стимулировать свободное самостоятельное чтение, дать возможность каждому студенту проявить свои индивидуальные способности, улучшить процесс творческого взаимодействия студентов и преподавателей, выработать у студентов навыки анализа проблемной клинической ситуации и применения приобретенных теоретических знаний, способствовать закреплению практических навыков работы с больным, приобретение опыта публичного выступления с использованием современных технологий, инициация креативности, ответственности, самостоятельности и выработка навыков дискуссии.

Методика проведения конференции состоит из подготовительного, основного и рефлексивного этапов. На подготовительном этапе утверждается тема, составляется план, распределяются ролевые обязанности и доклады среди студентов с учетом их желания, индивидуальных способностей и возможностей. Студенты изучают проблему, готовят иллюстрационный материал, дополнительные вопросы. Особую роль выполняют студенты, которым поручается провести демонстрацию проблемного больного. Основной этап — самостоятельное проведение конференции. Перед началом конференции студентам выдается рефлексивный лист, в котором он оценивает каждое выступление и отвечает на вопросы: «Что нового я узнал?», «Чему я научился?», «Какие Ваши способности помогла раскрыть конференция?». Рефлексивный этап включает в себя подведение итогов, с обсуждением сложностей совместной работы. Приведем лишь некоторые высказывания студентов из рефлексивных листов: «Научилась точно выражать свои мысли»; «Поняла, что чем короче доклад, тем труднее его готовить»; «Поборола в себе страх выступления»; «Конференция помогла проявить свои организаторские способности».

Технология проблемного обучения в форме проведения конференции позволяет повысить мотивацию при изучении дисциплины, стимулирует познавательную деятельность студентов, формирует клиническое мышление, способствует закреплению практических навыков работы с больным, развивает самостоятельное умение публичных выступлений.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ОСНОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Стрелкова Т.Н., Молчанова Л.Ф.

ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск

Введение. Исследования качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, получили широкое распространение вначале за рубежом, а потом и в России. В настоящее время изучение качества жизни применяется во многих медицинских специальностях, что имеет не только научное, но и практическое значение в системе охраны здоровья населения РФ. В педиатрии особый интерес представляет разработка новой модели лечебно-профилактической и паллиативной помощи на основе оценки качества жизни пациентов.

Цель — оценка качества жизни детей в возрасте 8-12 лет, страдающих заболеваниями почек и мочевыводящих путей.

Материалы и методы. Изучено КЖ 96 детей, находившихся на стационарном лечении в Республиканской детской клинической больнице г. Ижевска в 2012-2014 гг. Оценку проводили на основании опроса пациентов по русскоязычной версии международного унифицированного опросника SF-36. Опрос детей осуществляли с информированного согласия родителей и всегда в их присутствии. Группу сравнения составили 55 практически здоровых детей соответствующего возраста и пола. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием компьютерных программ.

Результаты. По всем шкалам показатели КЖ у практически здоровых детей были значительно выше, чем у больных. Наиболее превышение отмечено по шкалам «общее состояние здоровья» (разница 26,4 балла), «жизненная активность» (разница 28,4 балла). Суммарный показатель у практически здоровых детей составил 692,7 балла, превысив более чем в 1,2 раза таковой у больных. В процессе лечения, восстанавливается в первую очередь именно этот компонент здоровья. В результате проведенного лечения показатели КЖ у больных детей увеличились по всем шкалам. Самые большие прибавки произошли по шкале «общее состояние здоровья» и «жизненная активность». Так же возрос на 13,3% суммарный показатель КЖ, составив 634,0 балла, что только на 9,3% ниже, чем у практически здоровых детей.

На фоне терапии в первую очередь восстанавливается психологический компонент здоровья. Так, уровень физического здоровья в процессе терапии увеличился на 12,0%, а психологического — на 14,7%.

Заключение. Оценка КЖ должна войти в число критериев, подтверждающих результативность той или иной программы оздоровления. Программы лечебно-реабилитационных мероприятий должны проводиться с учетом динамики КЖ.

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.*Харченко С.С., Ларина А.В.*

ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул

Введение. Качество жизни — интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного ребенка, основанная на его субъективном восприятии (Новик А.А., Ионов Т.И., 2008). Пациенты с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) относятся к группе повышенного психологического риска из-за вегетососудистых дисфункций, астенического синдрома, косметического синдрома и нарушений психической сферы.

Цель исследования: комплексная оценка психологической структуры качества жизни детей с ортопедической патологией на фоне дисплазии соединительной ткани. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 40 детей с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани, имеющих сохранные возможности интеллектуального развития. Все пациенты поступали в ДТОО ФГБУ «ФЦТОЭ» г. Барнаула для проведения планового оперативного лечения. Средний возраст $10,5 \pm 3,5$ лет, из них мальчиков — 16 (40%), девочек — 24 (60%). Оценка качества жизни проводилась при помощи опросника PedsQL для детей 5-7 лет, 8-12 и 13-18 лет, который включает 23 вопроса и позволяет оценить физическое, эмоциональное, социальное и ролевое функционирование. Для оценки психологических особенностей были использованы методы: шкала оценки уровня тревожности Ч.Д. Спилберга — Ю.Л. Ханина, исследование самооценки по методу Дембо-Рубинштейн, тест фрустрации потребностей Розенцвейга.

Результаты. При исследовании качества жизни отмечалось снижение социального функционирования до 80,7%, в большей степени было выявлено снижение физического, ролевого и эмоционального функционирования (64,9, 64,8 и 65,1% соответственно) ($p < 0,05$). В процессе исследования психоэмоциональной сферы по тесту Розенцвейга была выявлена тенденция к фрустрации своих потребностей, конформное поведение во взаимодействии с другими детьми и взрослыми, желание соответствовать требованиям окружающих. Высокие показатели личной и ситуативной тревожности наблюдались у 24 детей (60 %). Наряду с этим, у 19 детей (47,5%) отмечается сниженная субъективная оценка собственных возможностей и способности к целеполаганию.

Заключение. Анализ психологической структуры качества жизни детей и подростков с ортопедической патологией на фоне ДСТ показал, что наличие заболевания опорно-двигательного аппарата приводит к снижению не только физического функционирования, но и проявлению депрессивных и тревожных состояний, сопровождается субъективными негативными эмоци-

ональными переживаниями. Из-за неустойчивости самооценки дети с ортопедической патологией на фоне ДСТ очень ранимы, у них угнетена способность к отстаиванию собственной позиции. Имея потребность в общении, они стараются соответствовать требованиям окружающих, подстраиваются под них. Эти особенности необходимо учитывать при планировании и проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В РЕГИОНЕ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ БЕЗНАДЗОРНОСТИ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ*Шигаев Н.Н.*

ГУЗ «СОДКБ», г. Саратов

Введение. Профилактика безнадзорности несовершеннолетних — межведомственная проблема. Служба охраны материнства и детства проводит большую работу по оказанию медицинской помощи детям. Здравоохранение вносит свой вклад в решение данной проблемы. Необходима комплексная оценка организации медицинской помощи детям, находящимся в трудной жизненной ситуации.

Цель исследования — улучшить организацию медицинской помощи данным детям в Саратовской области.

Материалы и методы. Исследование проводилось по результатам материалов, поступающих из районов Саратовской области в оргметодотдел ГУЗ «СОДКБ». Анализировалась ежегодная отчетность по профилактике безнадзорности за 2010-14гг. Были использованы следующие отчеты: отчет о деятельности ЛПУ по оказанию медицинской помощи безнадзорным детям, отчет по семьям, находящимся в социально-опасном положении и семьям социального риска, списки безнадзорных и отказных детей,

Результаты.

Получены цифры и структура госпитализированной заболеваемости за последние 5 лет среди безнадзорных несовершеннолетних, выявлены дефекты оказания медицинской помощи в стационаре в связи с лечением и обследованием безнадзорных детей, причины задержки нахождения данной категории лиц в больнице.

Проанализирована организация оказания медицинской помощи детям из семей, находящихся в социально-опасном положении и социального риска, выявлено состояние здоровья детей, получено распределение их по группам здоровья.

Оценена организация медицинской помощи отказным детям, поступающим в детские отделения больниц Саратовской области. Выявлены основные причины отказов родителей и структура заболеваемости детей, нуждающихся в медицинской помощи с последующим их устройством.

Заключение. Комплексная оценка организации медицинской помощи дала наиболее общую картину. Данное исследование позволяет планировать работу педиатров с категорией детей, находящихся в трудной жизненной ситуации.

Раздел 2 ПЕДИАТРИЯ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

ТЕЗИСЫ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНА *FLG* У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.

Варламов Е.Е.¹, Тагирова М. К.¹, Комова Е.Г.²,
Прасолова М.А.², Иванов М.К.², Сухоруков В.С.¹,
Пампура А.Н.¹

¹НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва
²ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия

Введение: одним из факторов патогенеза атопического дерматита является нарушение функции кожного барьера вследствие дефекта белка кожи филагтрина.

Цель: определить клиническое значение мутаций 2282 del CAGT, R501X, R2447X, S3247X в гене *FLG* у детей с атопическим дерматитом.

Методы: в исследование было включено 58 детей с атопическим дерматитом. Всем детям определяли в сыворотке крови концентрацию специфических иммуноглобулинов Е к бытовым, пищевым, эпидермальным аллергенам, (ImmunoCap 100, Phadia AB) и проводился генетический анализ четырех мутаций гена *FLG*. ДНК от исследуемых пациентов была выделена из цельной крови с использованием коммерческого набора для выделения ДНК Agencourt® Genfind™ V2 (Beckman Coulter, США). Реакцию ПЦР проводили на амплификаторе с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System» («Bio-Rad», США). Для анализа были выбраны следующие мутации: 2282 del CAGT, R501X, R2447X, S3247X.

Результаты: у пациентов с наличием мутации в гене *FLG* отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости сенсибилизации к аллергенам домашней пыли ($p=0,06$), встречалась достоверно чаще сенсибилизация к аллергену эпидермиса кошки ($p=0,044$), уровень специфических IgE к эпидермису кошки был достоверно выше ($p=0,033$).

Заключение: наличие мутации в гене *FLG*, кодирующем белок филаггрин, увеличивает риск развития сенсибилизации к ингаляционным аллергенам. При ведении детей с тяжелым атопическим дерматитом, у которых выявлена мутация в гене *FLG*, особое внимание стоит уделять мероприятиям, направленным на элиминацию аллергенов домашней пыли, и особенно аллергена эпидермиса кошки. Результаты данного исследования обосновывают разработку персонализированного подхода к терапии и профилактике атопического дерматита у детей.

ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С ДИФфуЗНЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ермолаева Е.И., Виноградова Т.В., Пампура А.Н.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. В патогенезе атопического дерматита (АтД) участвуют антимикробные пептиды (АМП), которые являются одной из древнейших систем защиты организма от микробных агентов и также вовлечены в процессы аллергического воспаления. Среди АМП человека наиболее хорошо изучены кателицидины (LL-37) и альфа-дефензины (HNP1-3), которые обнаруживаются как в эпителиальных тканях, клетках иммунной системы, так и в сыворотке крови. Данные об уровне этих АМП в сыворотке крови при АД противоречивы. **Цель работы.** Определить уровни АМП в сыворотке крови у детей с различной площадью поражения при АтД.

Материалы и методы. В исследование включено 70 детей с АтД. Распространенность кожного процесса оценивали по площади поражения, по правилу «девятки». В зависимости от площади поражения кожи дети были распределены на 3 группы — диффузный (площадь поражения кожи составляла более 50%) АтД, распространенный (площадь поражения — 10-50%) и ограниченный (площадь поражения — до 10%) АтД. У детей определяли количество лейкоцитов, нейтрофилов периферической крови. Количественное определение уровня LL-37 и HNP1-3 в сыворотке крови было проведено иммуноферментным анализом (Nucult biotech, Нидерланды).

Результаты. Диффузный АтД имели 28,5% детей, распространенный — 43%, ограниченный — 28,5% детей. При диффузном АтД уровень LL-37 был достоверно выше (37,58 [29,84; 45,4] нг/мл), чем при ограниченном и распространенном (24,00 [20,47; 37,97] нг/мл и 24,14 [21,18; 35,67] нг/мл; $p=0,0409$ и $p=0,0362$, соответственно).

Уровень LL-37 и HNP1-3 коррелировал с количеством сегментоядерных нейтрофилов периферической крови ($R=0,357$, $p=0,0055$ для LL-37 и $R=0,298$, $p=0,0206$ для HNP1-3). Это объясняет факт, что нейтрофилы являются одним из основных источников этих АМП. У детей с уровнем лейкоцитов периферической крови больше $9,0 \times 10^9/L$ площадь поражения была более распространенной (55% [17,0; 80,0] площади тела), чем у детей с уровнем лейкоцитов меньше $9,0 \times 10^9/L$ (21,0% [6,0; 36,0]) ($p=0,0397$). И уровень LL-37 был достоверно выше (39,2 [26,96; 46,35] нг/мл) у детей с уровнем лейкоцитов периферической крови более $9,0 \times 10^9/L$, чем у детей с более низким уровнем лейкоцитов (24,99 [20,47; 37,97] нг/мл) ($p=0,018$).

Выводы. Выявлена взаимосвязь уровня LL-37 в сыворотке крови, лейкоцитов периферической крови с площадью поражения кожи при АтД. Выявлена взаимосвязь уровня АМП (LL-37 и HNP1-3) в сыворотке крови с количеством нейтрофилов периферической крови. Можно полагать, что при диффузном АтД ге-

нез повышения уровня LL-37 в сыворотке крови обусловлен системным ответом на воспаление в коже с вовлечением клеток лейкоцитарного ряда.

ЛОКАЛЬНЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ У ДЕТЕЙ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Камаев А.В., Галенко Л.А., Трусова О.В., Бала А.М., Лазаренко Л.И.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

Цель. Локальным аллергическим ринитом (ЛАР) называют аллергическое воспаление слизистой носа при отсутствии признаков системной сенсibilизации. Целью этого пилотного исследования было показать возможность определения специфических IgE в назальном секрете детей с подозрением на ЛАР. Выбраны 5 наиболее распространенных аэроаллергенов в нашем регионе: D.pteronissinus, D.farinae, перхоти кошки, собаки, смесь плесеней и пыльца березы.

Пациенты и методы. К участию приглашались пациенты с типичными жалобами (отделяемое/зуд/заложенность носа, серийное чихание) на протяжении ≥ 2 дней в неделю за ≥ 12 месяцев до даты включения. Все пациенты обследованы ЛОР-врачом для исключения инфекционных или анатомических причин хронического ринита. Отсутствие системной сенсibilизации подтверждали отрицательные результаты кожных аллергопроб и IgE сыворотки к указанным аллергенам у всех пациентов. Клинические признаки острой респираторной инфекции были критерием исключения. Антигистаминные препараты, интраназальные стероиды и антилейкотриеновые препараты отменяли за 7 дней до взятия назального секрета. Стерильную турунду из полиакрилонитрильного волокна помещали на слизистую нижней носовой раковины на 10 мин. Извлеченные турунды помещали в пробирку с 2 мл фосфатного буфера, закрепляли крышечкой в верхней части пробирки и центрифугировали 10 мин на 1000 об/мин. После извлечения турунды надосадочную жидкость замораживали при -20°C . Для определения объема назального секрета взвешивали пробирки и турунды до и после получения материала. Концентрации аллерген-специфических IgE в сыворотке крови и назальном секрете определяли методом ImmunoCap (Phadia 250).

Результаты. Мы включили 20 детей в возрасте 2-15 лет (средний 9,6 лет; 11 мальчиков и 9 девочек). У всех обследованных пациентов выявлена локальная сенсibilизация (IgE $> 0,35$) хотя бы к одному из аллергенов. Количество сенсibilизированных пациентов, медиана содержания IgE и [1й и 3й квартили] для каждого аллергена составили: D.pteronissinus — 19 чел., 2,2 [1,8-2,4] кЕдА/л; D.farinae — 19 чел., 1,8 [1,8-2,0] кЕдА/л; Эпителий кошки — 19 чел., 1,4 [1,2-4,0] кЕдА/л; Эпителий собаки — 16 чел., 1,8 [1,6-2,2] кЕдА/л; смесь плесеней — 15 чел., 2,6 [2,4-2,8] кЕдА/л; пыльца березы — 13 чел., 1,4 [1,4-4,7] кЕдА/л. Максимальные

концентрации IgE были получены к аллергену березы — 47 кЕдА/л и шерсти кошки — 13,4 кЕдА/л.

Выводы. Локальная сенсibilизация слизистой носа присутствует у некоторых детей с хроническим ринитом, несмотря на отрицательные кожные пробы и IgE сыворотки крови. Необходимы более масштабные исследования для определения порогового уровня значимости локальной сенсibilизации и оптимизации способа получения и преаналитической подготовки материала.

Исследование выполнено при поддержке Лабораторной службы Хеликс

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КРЕМ-ЭМОЛЬЯНТА КСЕРОДИАН ПЛЮС У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Киндеева Е.Т., Варламов Е.Е., Пампура А.Н.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, г. Москва

Значимую роль в патогенезе атопического дерматита (АтД) имеет повреждение кожного барьера. Включение в наружную терапию эмолянтов является патогенетически обоснованным для пациентов с АтД.

Цель исследования — сравнить клиническую эффективность Ксеродиан плюс и традиционного увлажняющего средства (крем Унны) у детей с АтД.

Материал и методы. В исследование был включен 31 ребенок с АтД. Дети были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы (18 детей) использовали эмолянт Ксеродиан плюс 2 раза в сутки на очаги поражения кожи лица и конечностей в составе комплексной терапии. Пациенты 2-й группы (13 детей) получали комплексную терапию с включением традиционного увлажняющего средства на основе ланолина (крем Унны) 3 раза в день. Всем пациентам было выполнено измерение в очаге воспаления трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) и pH поверхности кожи до начала лечения и через 2 нед терапии.

Результаты. На фоне лечения у пациентов как 1-й, так и 2-й группы отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение индекса SCORAD, значений ТЭПВ и pH поверхности кожи. Значения ТЭПВ и pH поверхности кожи были

достоверно ниже у детей с АтД, получавших Ксеродиан плюс ($p = 0,026$, $p = 0,033$ соответственно), чем у детей, получавших крем Унны.

Заключение. Эмолянт Ксеродиан плюс обладает высокой клинической эффективностью в купировании обострения АтД и восстановлении кожного барьера.

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ КОЖНОГО БАРЬЕРА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛОЧКА-ЭМОЛЬЯНТА КСЕМОЗ

Киндеева Е.Т., Короткий Н.Г., Пампура А.Н.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение: Структурно-функциональные нарушения эпидермального барьера у пациентов с atopическим дерматитом способствуют поступлению аллергенов и развитию аллергического воспаления по Th2-типу. Увлажняющие средства, содержащие физиологические липиды усиливают противовоспалительный эффект топических глюкокортикостероидов (ТГКС), улучшают эпидермальный барьер и уменьшают продолжительность лечения ТГКС, предотвращая дальнейшее нарушение барьера.

Цель исследования: Оценить клиническую эффективность использования молочка-эмолянта Ксемоз у детей с atopическим дерматитом (АтД).

Материалы и методы: Обследовано 27 детей с АтД. Дети были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы (n=14) использовали молочко Ксемоз 2 раза в день на очаги поражения кожи лица и конечностей в составе комплексной терапии; пациенты 2-й группы (n=13) получали комплексную терапию с включением традиционного увлажняющего средства на основе ланолина (крем Унны) 3 раза в день. Всем пациентам было выполнено измерение в очаге воспаления транс-эпидермальной потери воды (ТЭПВ) (Tewameter TM 300, Multi Probe Adapter MPA 5/9, Courage+Khazaka) и pH поверхности кожи (Skin-pH-Meter, Multi Probe Adapter MPA 5/9, Courage+Khazaka) до начала терапии и через 2 недели на фоне терапии.

Результаты: В группе детей получавших комплексную терапию с включением молочка Ксемоз и в группе детей использовавших крем Унны через 2 недели ТЭПВ достоверно снизилась ($p=0,041$ и $p=0,04$ соответственно). ТЭПВ у детей получавших в течение 2 недель молочко Ксемоз достоверно ниже ($p=0,027$) по сравнению с детьми получавших традиционное увлажняющее средство (крем Унны). В группах детей pH поверхности кожи не изменилась ($p=0,22$ и $p=0,22$ соответственно).

Заключение: Применение молочка Ксемоз в терапии atopического дерматита оказывает более выраженную положительную динамику на восстановление кожного барьера.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Киселева М.А.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, г. Москва

Введение. Аллергические болезни лидируют в структуре заболеваемости детей и взрослых, причем обеспокоенность ученых всего мира вызывает наметившаяся в последние десятилетия устойчивая тенденция к росту их распространенности среди детей. Пищевая аллергия и atopический дерматит являются наиболее частыми причинами обращения к аллергологу у детей раннего возраста. Отсутствие своевременной диагностики и адекватной терапии этих состояний может

приводить к последующему развитию аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Цель исследования — изучить распространенность аллергопатологии у детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы. В исследование включено 104 ребенка в возрасте от 1 до 3 лет, рожденных доношенными от беременностей после ЭКО в г. Москва. Группу сравнения составили 104 ребенка, родившихся в то же время у матерей такого же возраста от самопроизвольно наступивших беременностей в г. Москва.

Результаты. Среди обследованных нами детей отягощение наследственного анамнеза по аллергическим заболеваниям выявлено у $6,8 \pm 2,5\%$ детей основной группы и $11,5 \pm 3,1\%$ детей контрольной группы ($p < 0,05$). В то же время аллергические заболевания чаще регистрировались среди детей, рожденных в результате применения репродуктивных технологий. Так, atopический дерматит достоверно чаще диагностировался у детей, рожденных после ЭКО ($47,1 \pm 9,8\%$ против $39,4 \pm 9,6\%$, $p < 0,05$). Причем наиболее характерным для детей обеих групп был дебют заболевания на первом году жизни: у $43,3 \pm 9,7\%$ детей после ЭКО и $37,5 \pm 9,6\%$ детей контрольной группы. Пищевая аллергия выявлялась у $61,5 \pm 9,5\%$ детей от ЭКО и только у $22,1 \pm 8,1\%$ детей контрольной группы ($p < 0,05$). В обеих группах наиболее часто встречалась непереносимость белков коровьего молока, куриного яйца, злаков. Диагноз поллиноз был выставлен 3 детям из основной группы (2,9%) и одному ребенку контрольной (1,0%), бронхиальная астма была верифицирована только у одного ребенка контрольной группы (1,0%). **Заключение.** По сравнению с детьми от самопроизвольно наступивших беременностей дети, рожденные в результате ЭКО, более склонны к развитию аллергических заболеваний (прежде всего, atopического дерматита, пищевой аллергии), что требует наблюдения таких детей врачом-аллергологом, начиная с первого года жизни.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ТЯЖЕЛОМ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ.

Короткий Н.Г., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова, г. Москва

Атопический дерматит (АД) у детей часто характеризуется тяжелым и рецидивирующим течением.

Целью настоящего исследования было изучение метаболической активности кишечной микрофлоры с тяжелым АД, а также определение характера влияния выявленных нарушений на течение основного патологического процесса

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 41 ребенок с atopическим дерматитом в среднем возрасте $10,95 \pm 0,51$ лет (5-16 лет), 20 мальчиков и

21 девочка, с индексом SCORAD выше 45 (тяжелый). Больным, помимо общеклинических методов исследования, проводилось исследование содержания короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в стуле методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии.

Результаты исследования. У детей с АД наблюдался широкий спектр симптомов со стороны органов пищеварения, включая дискомфорт в области живота (у 92,7% детей), также более чем в половине случаев отмечались (в порядке убывания) урчание в животе, боли в животе, метеоризм, тошнота.

Нарушения спектра КЖК, отражающие метаболическую активность кишечной микрофлоры, характеризовались повышением практически у всех детей продукции микроорганизмами кишечника уксусной ($1,744 \pm 0,132$ при норме $0,634 \pm 0,004$, $p < 0,05$, повышение у 80% больных), пропионовой ($0,710 \pm 0,061$ при норме $0,189 \pm 0,001$, $p < 0,05$, повышение у 100% больных), масляной ($1,048 \pm 0,116$ при норме $0,176 \pm 0,004$, $p < 0,05$, повышение у 100% детей), а также валериановой, изовалериановой кислот, при достоверном повышении уровня продукции изокапроновой кислоты.

Обсуждение. У большинства детей с тяжелым АД были выявлены симптомы гастроэнтерологического профиля, а также изменения кишечного микробиоценоза, выражающиеся в нарушении продукции КЖК. При этом проявления основного заболевания (оценка по SCORAD) хорошо коррелировали с гастроэнтерологическими жалобами, а также с изменениями метаболической активности кишечной микрофлоры. Так, показана достоверная положительная корреляционная связь средней силы значения индекса SCORAD с парциальным содержанием уксусной кислоты ($R = +0,389$), что позволяет предположить, что тяжесть АД определяет повышение продукции уксусной кислоты кишечной микрофлорой. При этом в работе была выявлена положительная корреляция продукции изокапроновой кислоты с площадью кожного процесса и выраженностью эскориаций ($R = +0,307$ и $R = +0,379$, соответственно), а также парциальным содержанием уксусной кислоты и выраженностью мокнутия ($R = +0,329$).

Выводы. Основной патологический процесс при АД через изменение вегетативной нервной системы (хотя детали этого и требуют уточнения) и моторики ЖКТ приводит к изменению кишечного микробиоценоза, что в свою очередь поддерживает активность АД. Следовательно, лечение АД должно включать в себя коррекцию нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОКИНЕТИКОВ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Короткий Н.Г., Наринская., Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова, г. Москва

Атопический дерматит (АД) — хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у детей с генетической предрасположенностью к атопии, которое имеет рецидивирующее течение, характеризуется экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к аллергенам. АД часто сопровождается поражением органов пищеварения.

Цель настоящего исследования. Повышение эффективности лечения АД у детей на основании изучения характера нарушений моторики органов пищеварения и метаболической активности кишечной микрофлоры, определения механизмов их развития, а также влияние выявленных нарушений на течение основного патологического процесса

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 41 ребенок с АД в среднем возрасте $10,95 \pm 0,51$ лет (5-16 лет). Дети с АД были разделены на две группы случайным образом: дети основной группы получали базисную терапию АД с дополнением ее прокинетиическим препаратом тримебутин в течение 4 недель в возрастных дозировках. Дети контрольной группы получали только базисную терапию. Дети были обследованы повторно в конце первой госпитализации, а также при повторной госпитализации через 7-9 месяцев. В основную группу вошли 16 детей в возрасте 5-13 лет (средний возраст — $9,941 \pm 0,74$ лет). В контрольную группу вошли 24 ребенка в возрасте 6-16 лет (средний возраст — $11,64 \pm 0,65$ лет). Всем детям проводилось общеклиническое и специальное обследование, включая оценку электрической активности кишечника методом периферической электрогастроэнтеромиографии (ПЭГЭГ) и метаболической активности кишечной микрофлоры (исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в стуле методом газожидкостной хроматографии).

Результаты исследования и их обсуждение. У большинства детей с АД наблюдались симптомы со стороны органов пищеварения (боли в животе, изжога, урчание в животе, запор). На фоне проводимого комплексного лечения наблюдалась положительная динамика состояния кожи по индексу SCORAD в обеих группах, однако в основной группе эффект оказался более выраженным. Наиболее выраженная динамика отмечалась в течение первых недель лечения. При этом основной группе достигнутое улучшение состояния сохранялось и в дальнейшем, а у детей в контрольной группе после улучшения состояния в течение первой госпитализации наблюдалось повторное ухудшение состояния с возвратом к первоначальным значениям показателей.

На фоне проводимого комплексного лечения наблюдалось улучшение основных показателей ПЭГЭГ: наблюдалось достоверное повышение относительной мощности миоцитов толстой кишки при некотором снижении коэффициента ритмичности, а также снижение коэффициента ритмичности двенадцатиперстной кишки (ДПК). Указанные изменения отсутствовали в контрольной группе.

Нарушения спектра КЖК, отражающие метаболическую активность кишечной микрофлоры, характеризовались повышением практически у всех детей продукции микроорганизмами кишечника уксусной, пропионовой, масляной, а также валериановой, изовалериановой кислот, при достоверном повышении уровня продукции изокилот. На фоне проводимого лечения в контрольной группе достоверной динамики показателей не было, а в основной группе отмечались позитивные изменения, выразившиеся в достоверном снижении уровня суммарной продукции кислот, парциальной доли уксусной кислоты сумме всех КЖК.

Выводы. Полученные результаты указывают на большое значение нарушений моторики ЖКТ в развитии дисбаланса кишечной микрофлоры и возможность ее частичной коррекции при назначении прокинетики препаратов у детей с АД. В то же время этот эффект недостаточен и требуются дальнейшие исследования в этом направлении, в частности, возможности дополнения терапии на определенной этапе пре- и/или пробиотическими препаратами.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ВТОРИЧНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НАРУЖНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Ларькова И.А., Ревякина В.А., Мухомых В.А.

ФГБНУ «НИИ питания», г. Москва

Введение. Значимым фактором утяжеления течения атопического дерматита (АтД) у детей является присоединение вторичной бактериальной инфекции. Своевременная наружная этиотропная терапия бактериальных осложнений АтД служит залогом достижения устойчивой ремиссии заболевания.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность банеоцина в комплексной терапии АтД, осложненного вторичным инфицированием.

Материалы и методы. 20 пациентам в возрасте от 4-х месяцев до 17 лет в обострении АтД с признаками вторичного инфицирования назначался банеоцин в качестве стартовой наружной антибактериальной терапии на 3-7 дней (в зависимости от тяжести течения АтД). Всем пациентам проводилось аллергологическое обследование — уровень специфических иммуноглобулинов к неинфекционным аллергенам (пищевым, бытовым, эпидермальным, пыльцевым) и энтеротоксинам стафилококка А и В (Phadia, ImmunoCAP, Швеция). Также всем проводилось микробиологическое обследование посевов с кожи. Диагноз АтД устанавливался клинически. Тяжесть течения болезни оценивали в баллах по индексу SCORAD до, во время и после лечения.

Результаты. У 65% детей отмечалось среднетяжелое течение АтД, у 35% — тяжелое течение. У 60% детей была выявлена сенсibilизация к различным неинфекционным аллергенам, у 75% — сенсibilизация к стафилококковым энтеротоксинам А и В. По данным микробиологического обследования, у 85% больных

отмечался сплошной рост золотистого стафилококка, у 1 (5%) пациента — гемолитического стрептококка, у 10% больных — ассоциация золотистого стафилококка и гемолитического стрептококка. Наружная терапия банеоцином способствовала быстрому купированию вторичной инфекции, что сопровождалось значимым снижением показателей индекса SCORAD, а также укорочением сроков последующего применения топических стероидов для достижения полной ремиссии АтД. Ни у одного пациента не отмечалось развития побочных явлений.

Заключение. Включение банеоцина в комплексную терапию АтД, осложненного вторичной инфекцией, эффективно и безопасно для детей всех возрастных групп.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ФЕРРИТИНА И УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРА CD71 НА МОНОЦИТАХ ПУПОВИННОЙ КРОВИ

Ляпунов В.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Устьянцева Л.С.

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург

Введение. Уровень экспрессии моноцитарного рецептора CD14+CD71+ свидетельствует об интенсивности переноса железа в клетку белком трансферрином, а содержание сывороточного ферритина является маркером как запасного фонда железа, так и функциональной активности системы фагоцитов.

Цель исследования — оценить содержание ферритина и уровень экспрессии моноцитарного рецептора CD71 в пуповинной крови.

Материалы и методы. Проведено исследование пуповинной крови новорожденных с гестационным возрастом 28-31 недели (1-я группа, n=10) и 32-35 недель (2-я группа, n=9). Группу сравнения составили образцы пуповинной крови новорожденных с гестационным возрастом 37-40 недель (n=7). Содержание моноцитарного рецептора (CD14/CD71) в цельной крови определялось методом проточной цитометрии FACSCalibur (BD). Серологическое определение уровня ферритина проводилось при помощи ИФА анализатора Access 2 (Beckman Coulter). Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6. Данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (P25 и P75). Уровень значимости межгрупповых различий принимали <0,05 при использовании U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено снижение содержания ферритина у новорожденных 28-31 нед. гестационного возраста — 35 (23,1-47,27) нг/мл 1-й группы против 59,3 (56,8-116,8) нг/мл группы сравнения (p<0,05). В пуповинной крови детей 1-й группы также наблюдались низкие значения по относительному уровню CD14+CD71+ клеток — 14,5 (11-17,7)% как по сравнению с показателями 2-й группы — 18 (15,25-21,5)%, так и с группой срав-

нения — 20 (17,5-23)%, при $p < 0,05$. Статистически значимых различий между исследуемыми параметрами 2-й группы и группы сравнения не выявлено.

Заключение. Таким образом, в пробах пуповинной крови детей в возрасте до 32 недель выявляется снижение исследуемых показателей, что может быть следствием неполноценности белково-синтетической функции печени плода. Начиная с 32 недель гестационного возраста содержание ферритина и трансферринового рецептора CD71 сопоставимо с показателями доношенных новорожденных.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Цыпкина Г.И., Луценко Г.А.

ГАОУЗ ККЦ СВМП, г. Владивосток

Введение. Лекарственная аллергия (ЛА) — повышенная чувствительность организма к лекарственному препарату, в основе которой лежат иммунологические механизмы. Российскими учеными (Хаитов Р.М., Ильина Н.Н., Латышева Т.В. и др.) был предложен термин: острые токсико-аллергические реакции (ОТАР). Цель исследования — оценка эффективности применения ПО у пациентов детского возраста с ОТАР на медикаменты с различной степенью тяжести. ПО применялся на фоне этиопатогенетической комплексной терапии. Способ введения препарата определили ранее проведенные А.С. Ивановой экспериментальные исследования. Применение препарата осуществляли путем внутривенного капельного введения. Суточная доза препарата зависела от возраста: у детей с 6 месяцев до 12 лет 0,1-0,2 мг/кг, с 12 до 18 лет 6-12 мг в сутки. Курсовая доза зависела от степени тяжести интоксикационного синдрома.

Материалы и методы. Исследование проведено открытым способом с использованием в опытной группе иммунотропного препарата — ПО на фоне традиционной терапии (согласно стандарту ведения). Количество пролеченных с ОТАР с 1993 по 2014 г. составляет 4017 детей. Опытную группу составил 201 ребенок. Контрольная группа, где применялось традиционное лечение — 67 детей. Ранжировка лекарственных средств, явившихся причиной ОТАР у наблюдаемой группы: антибиотики 33%, НПВ 21%, сульфаниламиды 11%, антиконвульсанты 9%, анестетики 3%, прочие 23%.

Результаты. При применении полиоксидония в комплексной терапии ОТАР в 1,5-2 раза быстрее, по сравнению с контрольной группой купированы симптомы интоксикации и наступала нормализация лабораторных параметров. Применение полиоксидония позволило в более короткие сроки получить желаемый терапевтический эффект, снизить число осложнений и сократить средние сроки лечения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности полиоксидония при ОТАР. Сочетание базисной терапии и полиоксидония приво-

дило к улучшению переносимости основных препаратов, повышению эффективности терапии, определяя пролонгированный клинический и иммунологический эффект.

ЗОНУЛИН КАК НЕИНВАЗИВНЫЙ МАРКЕР ДИАГНОСТИКИ ПИЩЕВОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ У ДЕТЕЙ

Шуматова Т.А., Зернова Е.С., Катенкова Э.Ю., Перишина Г.С.

ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток

Введение. В настоящее время в педиатрической практике ведется активный поиск новых маркеров, позволяющих идентифицировать пищевую непереносимость у детей. Зонулин, связываясь со своим рецептором на поверхности кишечного эпителия, усиливает каскад реакций, приводящих к расширению межклеточных контактов и росту проницаемости кишечника.

Цель: определить информативность определения зонулина в копрофильtrate у детей раннего возраста с пищевой непереносимостью.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 30 детей (1 группа) в возрасте от 6 до 12 месяцев с персистирующей диареей, кожным синдромом и отягощенным аллергологическим анамнезом, при комплексном клинико-лабораторном обследовании которым выставлен диагноз пищевой непереносимости. Группу контроля составили 20 здоровых детей с неотягощенным аллергоанамнезом. Всем детям в копрофильtrатах определяли уровень зонулина с использованием иммуноферментного метода (ELISA KIT), реактивы фирмы Immundiagnostik. Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики.

Результаты исследования. В ходе исследования выявлено, что у детей с пищевой непереносимостью содержание в копрофильtrатах зонулина в 2,3 раза выше, чем у детей контрольной группы и составило $1,75 \pm 0,16$ нг/мл и $0,75 \pm 0,01$ нг/мл соответственно ($P < 0,05$).

Выводы. Полученные результаты способствуют углублению представления о патогенетических механизмах нарушения кишечного всасывания у детей с пищевой непереносимостью. Определение зонулина в копрофильtrатах у детей способствует расширению возможностей неинвазивной диагностики пищевой непереносимости.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КАТИОННЫЙ ПРОТЕИН У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ЭНТЕРОПАТИЕЙ

Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Зернова Е.С., Шишацкая С.Н.

ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток

Распространение атопических заболеваний среди детского населения является серьезной проблемой современного здравоохранения. Несмотря на разработку и внедрение новых методов диагностики и лечения, многие вопросы патогенеза рассматриваются

неоднозначно. В настоящее время ведется поиск показателей, позволяющих объективно оценить тяжесть и остроту аллергического воспаления у детей раннего возраста.

Цель: оценить диагностическую значимость определения эозинофильного катионного протеина в копрофильtrate у детей раннего возраста с аллергической энтеропатией.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 30 детей (основная группа) в возрасте от 6 до 12 месяцев с персистирующей диареей, кожным синдромом и отягощенным аллергологическим анамнезом. При комплексном клинико-лабораторном обследовании данным пациентам выставлен диагноз аллергическая энтеропатия. Группу контроля составили 20 здоровых младенцев с неотягощенным аллергоанамнезом. Всем

наблюдаемым детям определяли уровень эозинофильного катионного белка в копрофильtrate иммуноферментным методом (ELISA KIT), реактивы фирмы Immundiagnostik.

Результаты исследования. В ходе исследования выявлено, что у детей с аллергической энтеропатией содержание эозинофильного катионного белка в 2,5 раза превышает показатели контрольной группы, что составило $518,74 \pm 63,17$ нг/мл и $192,50 \pm 21,15$ нг/мл соответственно ($P < 0,05$).

Выводы. Полученные данные позволяют улучшить неинвазивную диагностику аллергической энтеропатии и могут быть использованы в клинической практике для разработки патогенетической терапии данного состояния у детей.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ТЕЗИСЫ

РЕЗУЛЬТАТЫ СУТОЧНОГО pH-МОНИТОРИРОВАНИЯ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ.

Бородин Г.В.¹, Павловская Е.В.¹, Сурков А.Г.¹, Багаева М.Э.^{1,2}, Кутырева Е.Н.¹, Строкова Т.В.^{1,2}.

¹ФГБНУ «НИИ питания», г. Москва

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. Результаты исследований свидетельствуют о росте частоты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в странах с высокой распространенностью ожирения. Высокий индекс массы тела (ИМТ) ассоциируется с повышением риска ГЭРБ.

Цель исследования: изучение взаимосвязи избыточной массы тела, ожирения и основных показателей комбинированной 24-часовой pH-импедансометрии пищевода у детей с хроническим гастритом.

Пациенты и методы. Обследовано 87 детей, страдающих хроническим гастритом: 38 (43,7%) мальчиков и 49 (56,3%) девочек, в возрасте 15,0 [14,3; 15,1] лет. Определялись антропометрические показатели: масса тела (МТ), рост, ИМТ, Z-score ИМТ. МТ расценивали как избыточную при превышении 1,0 Z-score, ожирение диагностировалось при превышении 2,0 Z-score ИМТ. Пациенты разделены на 2 группы: I — 38 (43,7%) детей с нормальной МТ; II — 49 (56,3%) пациентов с избыточной МТ и ожирением: Всем детям проведены ЭГДС, комбинированная 24-часовая pH-импедансометрия пищевода.

Результаты. ГЭРБ подтверждена у 48 (55,2%) из 87 детей: у (по 24 ребенка в каждой группе). При этом ГЭРБ диагностирована у 63,2% детей при нормальной МТ и 49,0% — при избыточной ($p=0,187$). Анализ показателей суточного мониторингирования pH показал,

что у детей с избыточной МТ отмечалось большее общее число рефлюксов (46,0 [38,6; 50,1]) по сравнению с пациентами с нормальной МТ (36,5 [28,8; 43,6], $p=0,062$). У больных с избыточной МТ отмечалось большее число кислых рефлюксов (27,5 [21,8; 31,4] против 18,0 [12,1; 23,7]; $p=0,025$). Различий между группами в количестве жидких и смешанных рефлюксов, а также слабокислых и щелочных рефлюксов не выявлено. Показатели клиренса пищевода были выше при избыточной МТ (1,5 [1,4; 3,1] против 0,2 [0,0; 1,7]; $p=0,011$) и (7,2 [5,0; 12,5] мин против 3,3 [2,6; 6,4] мин; $p=0,003$). Показатель DeMeester при избыточной МТ составил 11,2 [9,1; 17,3], при нормальной — 6,7 [4,4; 10,7] ($p=0,009$).

Заключение: Несмотря на одинаковую частоту встречаемости ГЭРБ, у детей с избыточной МТ и ожирением отмечались более высокие показатели патологических кислых ГЭР при суточном мониторинге внутрипищеводного pH. Избыточная МТ у детей является фактором, отягощающим течение ГЭРБ.

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ПЕДИАТРИИ — СИНДРОМ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

Гордиенко Л.М., Илюхина Т.А., Барсукова С.В., Дребнева С.А.

ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, ГБУЗ ОДКБ, г. Оренбург

Анализ анамнеза жизни и заболевания ребенка Д. 10 лет позволил выявить факторы риска формирования и клинические особенности течения заболевания.

В семье данного ребенка отягощена наследственность по патологии органов пищеварения, сосудистым заболеваниям (артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца). Установлены биологические факторы риска (ФР): осложненное течение II беременности (токсикоз, кольпит), асфиксия в родах (двукратное

обвитие пуповины). Определены клинические особенности заболевания: маломанифестное течение, протекающее с изолированным абдоминальным болевым синдромом, гепатомегалией (118*48мм), умеренным повышением эхогенности печени. При обследовании выявлены стойкие перегибы желчного пузыря, в средней трети — единичное фиксированное образование; повышение уровня АЛТ (до 215 ЕД/л), АСТ (до 170 ЕД/л); по данным фиброэластографии — Стадия F 0 по METAVIR. КТ брюшной полости — увеличение размеров печени, паренхима умеренно зернистая. По данным генетического исследования крови (г.Москва): в гене митохондриальной АТФазы (АТР 7b) выявлена мутация болезни Вильсона Н 1069 Q в гомозиготном состоянии.

Мальчику Д, 10-ти лет установлен диагноз: болезнь Вильсона, абдоминальная форма: хронический гепатит (криптогенный), активная фаза, латентное течение. Стадия F 0 по METAVIR. Аномалия формы желчного пузыря: 2 стойких перегиба тела. Хронический гастрит с очаговой фолликулярной гиперплазией слизистой тела и антрального отдела, Нр-ассоциированный, эрозивный проксимальный дуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс. Миокардиодистрофия смешанного генеза, малосимптомный вариант, с сохранной сократительной способностью миокарда, хроническое течение.

Выводы: Особенность клинического случая: манифестация болезни Вильсона-Коновалова у мальчика школьного возраста; генетически подтвержденная (в гене митохондриальной АТФазы (АТР 7b) мутация Н 1069 Q в гомозиготном состоянии), маломанифестные неспецифические клинические проявления в виде абдоминальной формы заболевания без признаков поражения ЦНС. (Достигнута положительная динамика заболевания на фоне проводимой комплексной базисной терапии.)

РОЛЬ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ФОРМИРОВАНИИ И ТЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Грищенко А.В., Дмитриева А.В., Михалев Е.В.

ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ России, г. Томск

Введение: В связи с совершенствованием неонатальной помощи значительно повысилась выживаемость детей с весом менее 1500гр. при рождении. Организация рационального вскармливания является фактором способным решить ряд проблем возникающих в неонатальном периоде.

Цель работы: определить факторы риска влияющие на формирование и течение остеопении недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении.

Материалы и методы: В исследование было включено 66 детей, рожденных ранее 32 недель гестации, с весом менее 1500гр. У всех детей состояние при рождении расценивалось как тяжелое. В респираторной

поддержке нуждались 98% детей. Парентеральное питание у всех детей начиналось в первые часы жизни. Начало трофического питания у всех детей приходилось на средний возраст 55 часов жизни. С переходом на полное энтеральное питание 25% из них получали специализированную смесь для недоношенных детей, 17% грудное молоко+ специализированную смесь и 58% обогащенное грудное молоко. К 1му месяцу жизни положительная динамика показателей отмечалась у всех детей, независимо от вида энтерального субстрата.

Длительность проведения парентерального питания у детей с весом 1250-1500гр. Составляла 10,4 дня против 14,6 у детей, рожденных с весом 1000-1250гр. Минеральный обмен оценивался по биохимическим параметрам крови (Са, Р и щелочная фосфатаза) при исключении других причин, способных влиять на вышеперечисленные показатели. Оценка проводилась трехкратно, в первые сутки, 14-16 день жизни и 1 месяц. Повышение ЩФ и снижение содержания Р были выявлены у 18% детей, из них 75 % это дети с весом 1000-1250гр. при рождении. Изменение биохимических параметров впервые регистрировались на 14-16 сутки жизни. К 1му месяцу жизни положительная динамика показателей отмечалась у всех детей, независимо от вида энтерального субстрата.

Заключение: Масса при рождении менее 1500 г и длительность парентерального питания более 14 дней являются факторами риска развития остеопении недоношенных детей. Для благоприятного течения остеопении в качестве продукта энтерального питания должно использоваться обогащенное грудное молоко, а при его отсутствии специализированная формула для недоношенных детей.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ БАРЬЕРА КИШКИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕЕЙ

Жнивина Н.Е., Дмитриев А.В.

ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань

Введение. Нарушение целостности кишечного барьера ведет к повышению его проницаемости, что является одним из патогенетических механизмов развития ряда заболеваний. Наиболее значим учитывая долговременные последствия этот феномен у детей раннего возраста.

Цель исследования — оценить проницаемость кишечного барьера для неметаболизируемых сахаров у детей первого года жизни при острой кишечной инфекции. Материалы и методы. В исследование были включены 66 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев, находившиеся в стационаре по поводу острой кишечной инфекции. У всех обследованных отмечалась однотипная клиника водянистой диареи, в 38% была верифицирована ротавирусная инфекция. Группа сравнения составили 20 детей без признаков патологии желудочно-кишечного тракта. Проницаемость кишечного барьера оценивали по экскреции с мочой лактулозы и маннитола после оральной нагрузки данными сахарами в дозе, соответ-

ственно, 0,67 и 0,15 г/кг массы тела. Сахара определяли методом капиллярной газовой хроматографии. Исследование проводили дважды — на 2–3 день от дебюта диареи и повторно через 14–16 дней.

Результаты. В острый период диареи отмечалось резкое увеличение доли экскреции лактулозы в 3,1 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Одновременно отмечалось снижение выделения маннитола в 2,9 раза ($p < 0,05$). Коэффициент лактулоза/маннитол составил $0,25 \pm 0,08$ против $0,03 \pm 0,01$ в контроле. В период реконвалесценции показатели выделения стремились к контрольным уровням, однако коэффициент лактулоза/маннитол при повторном исследовании был все еще выше в 2,1 раза ($p < 0,05$) сравнительно с контролем. Не было выявлено статистически значимых различий экскреции трейсеров в зависимости от возраста пациентов, а также в подгруппах с неуточненной этиологией диареи и верифицированной ротавирусной инфекцией.

Заключение. Повышение проницаемости кишечного барьера у пациентов острой кишечной инфекцией носит выраженный, но обратимый характер. Противоположные по направленности изменения экскреции трейсеров отражают особенности механизма их переноса через стенку кишки и подтверждают расширение парацеллюлярного транспорта в условиях повреждения кишечного эпителия.

ВИТАМИННЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЯМИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА

Зубович А.И.¹, Прохорова И.В.¹, Строкова Т.В.^{1,2}, Багаева М.Э.^{1,2}, Сурков А.Г.¹, Павловская Е.В.¹, Сокольников А.А.¹

¹ФГБНУ «НИИ питания»

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Болезнь накопления гликогена (БНГ) является тяжелым наследственным заболеванием, требующим комплексного пожизненного лечения. У детей с печеночными формами БНГ вследствие ферментативных нарушений и изменений метаболизма отмечается высокая распространенность витаминной недостаточности, что требует включения оценки обеспеченности витаминами в алгоритм диагностики и оценки пищевого статуса детей с БНГ.

Цель: определить обеспеченность витаминами детей с печеночными формами БНГ.

Материалы и методы: проведена оценка витаминного статуса путем определения концентрации витаминов и их метаболитов в крови и моче методами высокоэффективной жидкостной хроматографии, визуального титрования реактивом Тильмаса, титрования рибофлавина связывающим апобелком, иммуноферментным методом. Обследовано 47 детей (29 (63%) мальчиков и 17 (37%) девочек) с БНГ в возрасте $6,81 \pm 0,7$ лет (1 г 3 мес–17 лет). У 13 (27%) детей диагностирован 1 тип (у 3 — 1а, у 10 — 1б тип), у 10 (21%) детей — 3 тип, у 19 (40%) детей — 6 тип, у 4 (9%) — 9 тип, у 1 (2%) ребенка — 11 тип БНГ.

Результаты: Установлено снижение экскреции с мочой 4-пиридоксильной кислоты у 91% детей с 1 типом, 80% с 3 типом и 82% с 6–9 типом БНГ. Средний уровень экскреции с мочой 1-метилникотинамида понижен у всех обследованных детей. При 1 типе БНГ снижена экскреция рибофлавина с мочой: $9,1 \pm 2,9$ мкг/час, а при 3 типе незначительно снижен уровень рибофлавина в сыворотке крови: $5,77 \pm 1,76$ нг/мл. Уровень витамина С в крови был повышен у 40% детей с 1 типом БНГ, снижение уровня витамина С отмечалось у 25% детей с 3 типом и у 10% детей с 6–9 типом БНГ. Обеспеченность 25-гидроксивитамином D была снижена у 17% детей с БНГ 1 типа, у 43% детей с 3 типом и у 27% детей с 6–9 типом. Содержание витамина B12 и фолиевой кислоты в крови было нормальным у всех детей с БНГ. Средний уровень витамина Е в крови оказался незначительно повышенным у всех детей (среднее значение $1,72 \pm 0,13$ мг/100 мл). Среднее содержание рибофлавина у детей ($21,97 \pm 8,79$ нг/мл) также оказалось выше нормальных значений.

Выводы: При всех типах БНГ выявлен дефицит ниацина и витамина B6, что диктует необходимость обогащения рациона питания этими витаминами у детей с данной патологией. Содержание токоферолов и рибофлавина в крови оказалось повышенным у всех детей с БНГ.

НЕОБХОДИМОСТЬ ВВЕДЕНИЯ В СОСТАВ ДЕТСКИХ СМЕСЕЙ МЕМБРАНЫ ЖИРОВЫХ ГЛОБУЛ МОЛОКА

Комарова О.Н., Хавкин А.И.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Грудное молоко является идеальным питанием для младенца. Особый вклад в развитие ребенка выполняет жировая составляющая грудного молока, основными компонентами которой являются триглицериды, фосфолипиды, жирные кислоты, стеролы — прежде всего холестерин. В грудном молоке жировая фракция представлена жировыми глобулами. Ядро каждой глобулы содержит триглицериды, которые окружены мембраной. Мембраны жировых глобул молока (MFGM) являются белково-липидным комплексом, в состав которого входят минеральные вещества, ферменты, нуклеиновые кислоты. Липидный компонент MFGM представлен фосфолипидами, ганглиозидами, цереброзидами, холестерином. Данные вещества являются основными компонентами клеточных мембран. Соотношение холестерина и фосфолипидов в клеточной мембране определяют ее основные свойства: жидкость и стабилизацию мембран. Цереброзиды и ганглиозиды — относятся к большой группе гликолипидов — жироподобных веществ, содержащих углеводный компонент. Гликолипиды представлены в основном в мембранах клеток нервной ткани и играют ключевую роль в развитии мозга ребенка.

Состав грудного молока повторить полностью невозможно. Однако присутствие в составе детских смесей

в случае искусственного вскармливания молочного жира и MFGM формирует новую концепцию в области создания молочных смесей и подтверждает ее эффективность результатами многолетних клинических исследований. Влияние молочной смеси с MFGM и молочным жиром на развитие ребенка приближено к влиянию грудного молока, что подтверждено результатами 6-ти летних клинических исследований. Применение молочной смеси с MFGM приводит к снижению частоты инфекций у детей, улучшению показателей их когнитивного развития, а также способствует физическому развитию, аналогичному детям, получающим грудное вскармливание. Результаты представленных исследований явились ключевым этапом разработки новой молочной смеси, потребление которой еще на один шаг приближает к грудному молоку.

ВЛИЯНИЕ НУТА В ПИТАНИИ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЯМИ

Лебедькова С.Е., Трусова О.Ю., Щербакова М.Ю., Суменко В.В., Игнатова Т.Н.

ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург

Введение. Одним из основных принципов здорового образа жизни является рациональное функциональное питание. К здоровым продуктам, как известно, относятся те, которые предупреждают развитие заболевания или способствуют уменьшению его проявлений.

Цель исследования — изучить влияние нута и использование его в качестве добавки в питании здоровых и больных детей с дислипидемиями.

Материалы и методы. В исследование были включены 653 ребенка, которые были распределены по группам: I группу составили 375 детей с дислипидемиями, из них выявлено 200 человек с избыточной массой тела, а 175 детей имели нормальную массу тела, все в качестве добавки в питании получали нут. Контрольную группу составили 218 человек, диетический комплекс которых не включал нут, из них 98 детей с избыточной массой тела и 120 детей с нормальной массой тела и дислипидемиями. В группу сравнения вошло 60 здоровых детей без нарушений липидного обмена, в питание которых был введен нут. Оценивалось НПР и ФР, изучалась заболеваемость, проводились биохимические исследования крови (кальций, фосфор, общий белок и белковые фракции, параметры липидного обмена), иммунограмма.

Результаты. Переносимость нута во всех группах была хорошей, не отмечалось развития аллергических реакций, диспептических расстройств. Дети группы сравнения, болели ОРВИ вдвое реже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). В иммунограммах детей, получавших нут, достоверное повышение содержания иммуноглобулинов А и М по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Содержание общего белка и альбуминов в основной группе не было снижено, а в липидном спектре преобладали неатерогенные фракции липидов и липопротеидов.

ФР детей, получавших нут, было более гармоничным, чем в контрольной группе, так как масса тела увеличивалась соответственно увеличению роста. В контрольной группе показатели прибавки массы тела у 20% детей превышали показатели увеличения роста. 90% детей с избыточной массой тела в возрасте до 8 лет на фоне диетотерапии с включением нута теряли в массе от 2 до 8 кг за 3–6 недель, у 72% детей наступала нормализация липидного обмена. У 10% больных детей, получавших диету без нутовой муки, было незначительное снижение уровня атерогенных фракций липидов, а у 60% отмечалось ухудшение параметров липидного спектра: повысился уровень холестерина, триацилглицеридов, ХС-ЛПНП, у детей с избыточной массой тела отмечается увеличение массы тела.

Заключение. Диетотерапия с введением нутовой муки, позволяет ускорить снижение уровня атерогенных фракций липидов и липопротеидов в плазме крови и способствует нормализации липидного обмена.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С, АССОЦИИРОВАННОМ С ИНФИЦИРОВАНИЕМ HCV 1 ГЕНОТИПА У ДЕТЕЙ.

Матинян И.А.¹, Сурков А.Г.¹, Багаева М.Э.^{1,2}, Зубович А.И.¹, Кутырева Е.Н.¹, Павловская Е.В.¹, Фукса Н.Э.¹, Строчкова Т.В.^{1,2}.

¹ФГБНУ «НИИ питания», г. Москва

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) является серьезной проблемой современного здравоохранения во всем мире, что связано с практически повсеместным распространением данного заболевания, высоким риском неблагоприятных исходов и необходимостью внедрения новых, высокоэффективных схем лечения данной патологии.

Цель исследования — оценить эффективность комбинированной (пегилированный интерферон+рибавирин) схемы терапии у детей с ХГС, ассоциированным с инфицированием HCV генотипом 1.

Материалы и методы. Противовирусное лечение (пегилированный интерферон 60 мкг/м² — 1 раз в нед + рибавирин — 15 мг/кг/сут ежедневно) проведено у 45 детей (мальчиков — 27, девочек — 18) с ХГС в возрасте $12,4 \pm 1,1$ (3,5–17) лет. Планируемый курс терапии — 48 нед. При отсутствии снижения вирусной нагрузки на фоне лечения препарат отменялся на сроке 12–24 нед. Катамнестическое обследование проведено у 21 ребенка, достигшего вирусологической ремиссии по окончании лечения. Всем детям выполнялось биохимическое исследование крови с определением уровня АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, ПЩР — количественное определение HCV РНК.

Результаты. Исходно синдром цитолиза был выявлен у 25 пациентов (55,6%): уровень АСТ составил $65,9 \pm 5,7$ ед/л, АЛТ — $65,9 \pm 5,3$ ед/л. Признаков холестаза не

выявлено ни у одного ребенка. На фоне проводимой терапии повышение трансаминаз сохранялось у 3 из 25 детей (12%), у остальных показатели нормализовались. При контрольном проведении ПЦР быстрый вирусологический эффект (через 4 нед) достигнут у 13 детей, ранний (через 12 нед) — у 13, медленный (через 24 нед от начала терапии) — у 7 детей. В связи с отсутствием динамики виремии у 12 детей противовирусное лечение было отменено. У 8 пациентов в процессе лечения зарегистрирован вирусологический «прорыв» на $29,6 \pm 3,7$ неделе терапии. По окончании курса лечения вирусологическая ремиссия была достигнута у 25 (55,6%) пациентов. Катамнестическое обследование через 6 мес после отмены терапии подтвердило устойчивый вирусологический эффект у 16 (76,2%) детей. Заключение. Проведение комбинированной схемы противовирусной терапии приводит к снижению уровня вирусной нагрузки до неопределяемых значений со стойкой нормализацией показателей трансаминаз у 55,6% детей и формированию устойчивого вирусологического ответа у большинства из них.

МИКРОНУТРИЕНТНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Павловская Е.В.¹, Строкова Т.В.^{1,2}, Сурков А.Г.¹, Багаева М.Э.^{1,2}, Зубович А.И.¹

¹ФГБНУ «НИИ питания», г. Москва

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. Взаимосвязь ожирения и микронутриентного статуса активно изучается в последние два десятилетия. В ряде работ выявлена ассоциация избытка жировой массы с недостаточной обеспеченностью витаминами и минералами. Дефицит микронутриентов при ожирении ассоциируется с хроническим воспалением и нарушением антиоксидантного статуса.

Цель исследования — оценка микронутриентного статуса у детей и подростков с ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 98 детей и подростков с ожирением в возрасте $12,6 \pm 0,3$ (3–17) лет, 31,6% — мальчики. Средний показатель массы тела в группе составил $88,4 \pm 3,3$ кг, ИМТ $34,4 \pm 1,2$ кг/м², SDS ИМТ — $3,33 \pm 0,14$. Оценка микронутриентного статуса включала определение в сыворотке концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), суммарных токоферолов, витамина С, железа, кальция, натрия и калия. Определение уровня витаминов проводилось с иммуноферментным и микробиологическим методами на анализаторе TECAN (Швейцария-Австрия), уровня минералов — на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab Prime 60i (США).

Результаты. Уровень 25(OH)D у детей с ожирением составил $24,16 \pm 1,91$ нг/мл признаки недостаточной обеспеченности витамином D выявлены у 73,5% детей: недостаточность (25(OH)D 20–29 нг/мл) у 38,2%, дефицит (25(OH)D <20 нг/мл) у 35,3%. Концентрация 25(OH)D отрицательно коррелирует с массой тела ($R = -0,377$) и длительностью заболевания ожирением

($R = -0,493$), $p < 0,05$. Уровень суммарных токоферолов сыворотки — $1,04 \pm 0,05$ мг/100 мл, снижение выявлено у 12% детей. Средняя концентрация витамина С составила $7,13 \pm 1,23$ мг/л, снижение показателя отмечено у 13%, повышение — у 4,3% обследованных. Показатель сывороточного железа — $15,65 \pm 1,20$ мкмоль/л, снижение выявлено у 19,2% детей. Уровень кальция в сыворотке у пациентов с ожирением составил $2,34 \pm 0,05$ ммоль/л, гипокальциемия отмечена у 4,8%, гиперкальциемия — у 3,9%. Концентрация калия и натрия у всех пациентов с ожирением находилась в пределах возрастной нормы.

Заключение. У большинства детей с ожирением наблюдается снижение обеспеченности витамином D. Снижение уровня токоферолов, витамина С, железа и кальция менее характерно и отмечено менее чем в 20% случаев. Недостаточную обеспеченность витамином D необходимо учитывать при разработке рационов для детей с ожирением.

ОСЛОЖНЕНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

Павловская Е.В.¹, Строкова Т.В.^{1,2}, Сурков А.Г.¹, Багаева М.Э.^{1,2}, Зубович А.И.¹, Кутырева Е.Н.¹

¹ФГБНУ «НИИ питания», г. Москва

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. Осложнения ожирения и сопутствующие ему заболевания затрагивают практически все органы и системы организма человека. Клинико-биохимические и гормональные нарушения, сопровождающие ожирение в детском и подростковом возрасте, являются метаболическим фундаментом широкого спектра хронических заболеваний у взрослых.

Цель исследования — изучение частоты осложнений и сопутствующих заболеваний при ожирении у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 537 детей с ожирением (SDS ИМТ $\geq 2,0$) в возрасте 2–17 лет, мальчики — 40%. Всем детям проводилось клинико-антропометрическое, лабораторное и инструментальное обследование. Лабораторное обследование включало оценку липидного профиля, уровня глюкозы, АЛТ, АСТ, инсулина, ТТГ, Т₃, Т₄. Выполнялось ультразвуковое исследование брюшной полости и щитовидной железы, по показаниям — суточный мониторинг АД, эзофагогастродуоденоскопия, 24-часовая пищеводная рН-импедансометрия. Все дети были консультированы психотерапевтом. Диагноз метаболического синдрома (МС) устанавливался в соответствии с критериями IDF (2007).

Результаты. МС выявлен у 124 детей (27,3% из группы пациентов в возрасте ≥ 10 лет); НАЖБП — у 312 детей (58,1%), из них в стадии НАСГ — у 77 детей; АГ диагностирована у 194 детей (36,1%), из них 26 пациентов имели АГ 2 степени. Патология щитовидной железы (диффузное увеличение на фоне йоддефицитного состояния, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит) обнаружена у 108 (20,1%) детей. У боль-

шинства детей имелась сопутствующая патология ЖКТ: дисфункция билиарного тракта выявлена у 444 детей (82,7%), хронический гастродуоденит — у 68 (12,7%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — у 31 (5,8%) детей, желчнокаменная болезнь — у 10 пациентов. У 150 пациентов (27,9%) имелись различные отклонения в психоневрологическом статусе, сопровождавшиеся синдромом гиперфагии.

Заключение. У большинства обследованных детей ожирение сопровождается коморбидной патологией. Диагностика осложнений ожирения и сопутствующих заболеваний требует правильного выбора методов обследования и индивидуализации терапии у детей.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ЛЯМБЛИОЗА У ДЕТЕЙ

Пискун Т.А., Мурашко И.И., Белая П.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Мы проанализировали 56 медицинских карт пациентов УЗ ГДИКБ г. Минска за 2012-2014 гг. с положительными результатами серологического исследования крови на выявление специфических антител к антигенам лямблий. Группа сравнения: 25 медицинских карт пациентов, обследованных на лямблиоз, с отрицательными результатами серологического исследования крови.

В 2013 году в УЗ ГДИКБ было проведено 1041 серологическое исследование крови на лямблиоз. Положительными результаты оказались лишь у 10,76% пациентов (112 человек), что свидетельствует о необходимости более тщательного отбора пациентов для этого исследования.

В обеих группах преобладали мальчики (62,96% и 60,83% соответственно) и дети от 0 до 3 лет (43% и 39% соответственно). Частота встречаемости заболевания была выше в такие месяцы, как январь (17(15,18%)), апрель (17(15,18%)) и сентябрь (15 (13,39%)). Зараженность детей, посещающих детские дошкольные учреждения, была существенно выше (67,86%), чем у детей, их не посещающих (32,14%).

Наиболее часто лямблиоз диагностировался у пациентов с atopическим дерматитом (10(20,8%)), обструктивным бронхитом (9(18,78%)), ринофарингитом (9(18,75%)).

Показаниями к обследованию на лямблиоз послужили: аллергические проявления — у 51,79 % пациентов основной группы, диарея — у 41,07%, снижение аппетита — 30,36%, боли в животе-25%, тошнота и рвота — 14,29%. У 35,71% пациентов была эозинофилия (от 8% до 19%). В контрольной группе все симптомы встречались значительно реже: аллергические проявления в 4,5 раза (у 12%), диарея — в 1,5 раза (у 28%), снижение аппетита в 3 раза (только у 10%).

Практически половине (45%) пациентов было проведено копрологическое исследование на цисты лямблий, которое дало положительные результаты лишь у 10,76% обследованных. Чувствительность этого ме-

тода повышается при трехкратном их исследовании. Метод ПЦР — детекции, признанный наиболее чувствительным и специфичным, для диагностики не использовался.

Большинство пациентов (77%) для лечения лямблиоза получали немозол в дозе 10-15 мг/кг, 23% детей был назначен метронидазол в дозе 10-15 мг/кг. Продолжительность курса лечения немозолом у 62,79% пациентов составила 7 дней, у 37,21% — 5 дней.

Таким образом, самыми частыми показаниями к обследованию на лямблиоз были аллергические проявления (51,79%) и диарея (41,07%). Наиболее часто диагноз лямблиоза ставился только на основании положительного результата серологического обследования.

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ У ПОДРОСТКОВ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Романцова Е.Б.¹, Есаулов В.И.²

¹ГБОУ ВПО Амурская ГМА, Минздрава России, г. Благовещенск

²Институт Психотерапии и Клинической Психологии, г. Москва

Введение. В формировании синдрома раздражённого кишечника (СРК) большую значение играет психоэмоциональное состояние больного. Учитывая, что в настоящее время СРК рассматривается как биопсихосоциальная патология — существенным фактором его реализации как среди взрослых, так и детей играют, в том числе, и особенности семейного функционирования.

Цель. Изучить особенности семейного воспитания подростков с СРК, так как значительное число больных, обращающихся к гастроэнтерологу, имеют дисгармоничные семейные отношения.

Материалы и методы. Изучены клинико-anamnestические данные 35 подростков (12-17 лет) с СРК по амбулаторным картам, составленной анкете; использовали «Тест Отношений беременной» (В.И. Добряков), «Анализ семейного воспитания» (Э.Г.Эйдемиллера); тест «Шкала семейной адаптации и сплоченности» (FACES-3) Х. Олсона; Statistica 6.0.

Результаты. В подавляющем большинстве случаев отмечены факторы перинатального периода: осложненное течение беременности (76%), родов (81%), диагноз «перинатальная энцефалопатия» на первом году жизни (74%). На первом году жизни дети наблюдались у невролога с диагнозами «гипертензионно-гидроцефальный синдром» (11%), «вегетативная дисфункция» (85%), с диагнозом «задержка нервно-психического развития» (5,7%). Практически у всех подростков отмечалась отягощенная наследственность по патологии желудочно-кишечного тракта (96%).

Большинство матерей пациентов имели высокий уровень тревожности во время беременности и после родов. Данный показатель коррелировал с необхо-

димостью длительного наблюдения ребенка неврологом ($r=0,8$), тяжестью адаптационного периода при поступлении ребенка в дошкольное образовательное учреждение и школу ($r=0,6$). Психотерапевтическая коррекция в период беременности проводилась лишь у 8,5% женщин. По данным опросника АСВ преобладал неустойчивый стиль воспитания — в 65% случаев, игнорирование потребностей ребенка (55%) и чрезмерность требований-обязанностей (73%), ригидная структура семьи (87%) с низким уровнем семейной адаптации (56%) и сплоченности (78%).

Заключение. Отмечается высокая значимость генеалогического, биологического и социального анамнеза. Ранняя реализация заболевания зависит от суммы воздействующих отягощающих факторов, наибольший вес из которых имеют: наследственность ($r=0,86$), осложненное течение беременности ($r=0,82$), родов ($r=0,74$), наличие неврологической патологии в раннем возрасте (резидуальная энцефалопатия) и дисгармоничность взаимоотношений в семье ($r=0,65$).

ВАРИАНТЫ ДЕБЮТА АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ

Сурков А.Г.¹, Багаева М.Э.^{1,2}, Zubovich A.I.¹, Матинян И.А.¹, Строчкова Т.В.^{1,2}

¹ФГБНУ «НИИ питания», г. Москва

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — прогрессирующее гепатоцеллюлярное воспаление неясной этиологии, характеризующееся наличием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию. Отсутствие своевременно начатого патогенетического лечения способствует быстрому развитию фиброза и цирроза печени.

Цель исследования: оценить варианты дебюта АИГ у детей.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 98 детей (мальчиков — 36, девочек — 62) с АИГ. В зависимости от характера заболевания все дети были разделены на две группы: 1 группа — 59 (60,2%) детей, у которых заболевание началось с клинической картины острого гепатита, 2 группа — 39 (39,8%), у которых заболевание развивалось постепенно.

Результаты. У 25 из 98 пациентов АИГ дебютировал через 1-3 нед после перенесенной инфекции (ОРВИ, ветряная оспа, краснуха, гепатит А, инфекционный мононуклеоз, КИНЭ). Жалобы на боли в животе предъявляли 33 ребенка, тошноту — 12, сниженный аппетит — 23, зуд кожных покровов — 6, боли в суставах — 10, слабость, повышенную утомляемость — все дети. При первом обращении желтушность кожных покровов различной степени выраженности наблюдалась у всех детей 1 группы. Геморрагический синдром

(петехии, экхимозы, кровотечения из десен, носа) отмечен у 36 из 98 детей (36,7%). Гепатомегалия в дебюте заболевания наблюдалась у 71 (72,5%), спленомегалия — у 30 (30,6%) детей. Анемия в начале заболевания зарегистрирована в 15,3%, тромбоцитопения — в 10,2%, увеличение СОЭ — в 42,8% наблюдений. Различий в частоте выявления указанных показателей в группах не было. Средний уровень билирубина был достоверно выше у детей 1 группы ($122,0 \pm 9,9$ — общий, $72,3 \pm 8,0$ мкмоль/л — прямой), чем 2 группы ($45,5 \pm 7,1$ — общий, $22,0 \pm 5,2$ — прямой) ($p < 0,05$). Уровень трансаминаз также был достоверно выше в 1 группе (АСТ — $785,3 \pm 62,8$, АЛТ — $867,4 \pm 95,8$ против $548,2 \pm 79,3$ и $612,2 \pm 87,1$ ед/л; $p < 0,05$). Повышение ГГТ ($118,9 \pm 19,7$ Ед/л) и ЩФ ($789,5 \pm 97,1$ Ед/л) было отмечено у 30% больных. При первом обращении АИГ был заподозрен только у 13 детей после выявления повышения IgG — ($2653,4 \pm 437,2$ в 1 группе ($n=5$) и $3286,8 \pm 419,5$ мг/дл во 2 группе ($n=8$)). Определение аутоантител в дебюте заболевания не проводилось ни у одного ребенка. В связи с невыполнением алгоритма обследования детей период установления диагноза значительно затягивается: возраст первых клинических проявлений составил $9,5 \pm 0,4$ лет, а его подтверждения — $10,6 \pm 0,3$ лет.

Заключение. Таким образом, проведенный анализ показал, что для АИГ с острым началом характерны желтуха, повышение трансаминаз более 19 норм, высокий уровень билирубина. Кроме того, следует отметить недостаточную информированность врачей о заболевании, что значительно повышает риск неблагоприятного исхода.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЕТОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ НУТА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ В ЗАГОРОДНОМ ЛАГЕРЕ САНАТОРНОГО ТИПА

Трусова О.Ю., Лебедькова С.Е., Щербакова М.Ю., Суменко В.В., Игнатова Т.Н.

ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург

Введение. Проблема ожирения представляет угрозу здоровью населению. В настоящее время, данная патология, безусловно, связана с нерациональным характером питания.

Цель исследования — изучить эффективность диетотерапии с включением нута у детей с ожирением I-II степени в загородном лагере санаторного типа.

Материалы и методы. Были организованы отряды санаторного типа для 60 детей с ожирением I-II степени. Эффективность лечения оценивалась по данным объективного исследования, ЭКГ, измерений массы тела, роста, ИМТ, результатам функциональных проб. Проводили оценку увеличения ЧСС и АД, времени их реституции. Определяли тип реакции ССС на дозированную нагрузку и показатель качества реакции по формуле Кушелевского. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, мочи, определение липидного спектра крови. Для оценки эффективности проводимых реабилитационных мероприятий

были сформированы группа сравнения из 60 детей с ожирением I-II степени оздоравливающихся в загородном лагере общего режима и контрольная группа — 60 человек, получавших диетотерапию в домашних условиях. Дети основной и контрольной групп находились на разработанной нами диете с включением нута, дети из группы сравнения, получали питание без ограничения мучных и кондитерских изделий.

Результаты. В основной группе по сравнению с контрольной, все функциональные характеристики ССС были достоверно выше ($p < 0,01$). Время реституции восстановилось у 49 детей в основной группе, у 37 — в контрольной, и у 20 детей в группе сравнения. В ос-

новной группе зарегистрированы нарушения метаболизма в миокарде предсердий и желудочков при выписке у 21 ребенка, тогда как при поступлении — у 49. В контрольной группе и группе сравнения у 9 из 45 и у 4 из 49 детей соответственно. Снижение массы тела в основной группе составило $3,5 \pm 0,4$ кг, в контрольной — $2,5 \pm 0,2$ кг. В группе сравнения отмечалась прибавка массы в среднем на $0,5 \pm 0,17$ кг.

Заключение. Проведенные нами исследования показали положительный эффект оздоровления детей с ожирением I-II степени в загородном лагере санаторного типа и подтвердили эффективность предлагаемой нами диетической коррекции с включением нута.

ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК И ПАТОЛОГИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ТЕЗИСЫ

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ МАЛОГО СРОКА ГЕСТАЦИИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

Блохова Е.Э., Дмитриев А.В.

ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань

Введение. Внедрение современных технологий выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела значительно повысили их выживаемость. Однако состояние здоровья этих детей должно оставаться под пристальным вниманием специалистов.

Цель исследования — оценить состояние здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела на первом году жизни.

Материалы и методы. В исследование были включены 79 детей с массой тела при рождении от 800 до 1500 г и гестационным возрастом 25-31 нед. Все дети наблюдались в кабинете катамнеза ГБУ РО «ОКПЦ» с частотой 1 раз в месяц.

Результаты. К моменту выписки из стационара (32-34 недели постконцептуального возраста) у 56% детей массо-ростовые показатели были менее 10-й центили. К 52 неделям постконцептуального возраста количество детей с массо-ростовыми коэффициентами менее 10 центили снизилось до 35%, а к 12 месяцам скоррегированного возраста до 23%. Нервно-психическое развитие в 20% случаев соответствовало календарному возрасту. 30% детей имели моторные нарушения в виде нижнего парапареза. В остальных случаях отмечалась темповая задержка развития. К году 35% наблюдаемых не имели грубых нейросенсорных и соматических нарушений. При поступлении на педиатрический участок основное клиническое значение составляли проявления перинатального поражения ЦНС (93%). Ранняя анемия недоношенных регистрировалась в 48% случаев и в отсутствии адекватной поддержки железом трансформировалась в железодефицитную. Функциональные нарушения ЖКТ в виде

колик, запоров, срыгиваний отмечались у детей в 41% случаев. Частота ретинопатии недоношенных 1-2 стадии составила 38%, а бронхолегочной дисплазии 9%. Имела место ортопедическая и хирургическая патология (68%): дисплазия тазобедренных суставов, пахово-мошоночные грыжи, гемангиомы. В течение года список уточненных диагнозов расширялся. 65% детей в течение первого года дважды перенесли ОРВИ, осложненные в половине случаев бронхитом и пневмонией. В 52% случаев выявлялись клинические признаки рахита. Для коррекции выявленных нарушений составлялись индивидуальные лечебные программы, реализуемые в амбулаторных и/или стационарных условиях.

Заключение. Длительное наблюдение в условиях специализированной службы с применением персонализированных программ реабилитации позволяет улучшить долговременные исходы у детей, родившихся недоношенными.

ВЫЯВЛЕНИЕ D-ДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ 3 ЛЕТ ЖИЗНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Борисенко Е.П., Романцова Е.Б.

ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России, г. Благовещенск

Введение. Недостаточность витамина D через имеющиеся рецепторы к гормонально активной форме витамина D (VDR) влияет на фосфорно-кальциевый обмен, эндокринную систему; на состояние иммунитета при аутоиммунных, онкологических, аллергических, респираторных заболеваниях, сердечнососудистой патологии.

Цель исследования — выявить особенности течения D- дефицитного состояния у детей с рождения до 3 лет, проживающих в Амурской области.

Материалы и методы исследования: Анализ лабора-

торных показателей, включавших уровень общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и содержание витамина D 25(OH)D3 в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у условно здоровых детей с рождения до 3-х лет (n=129), изучение клинико-анамнестических данных, включающих анкетирование матерей (n=129). Исследование проводилось в рамках программы «Родничок» (руководитель исследователь д.м.н., профессор И.Н. Захарова). Критериями включения были условно здоровые дети, без органической патологии и генетических синдромов. Критериями исключения детей были: установленный диагноз рахит; нарушения печеночной, почечной функции; психического развития, пакет прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты. В ходе проведенного исследования из 129 здоровых детей низкое содержание 25(OH)D3 < 29 нг/мл было у 90 детей, что составило 69,6% (I группа). В данной группе средний уровень холекальциферола — $17,82 \pm 0,73$, Са $2,62 \pm 0,01$, Р $1,94 \pm 0,03$, ЩФ $266,6 \pm 13,8$. Показатель 25(OH)D3 в пределах нормы (30-100 нг/мл) — у 39 детей (30,4%) — II группа. При этом, средний уровень 25(OH)D3 составил $56,12 \pm 3,30$, Са $2,75 \pm 0,02$, Р $2,15 \pm 0,04$, ЩФ $294,13 \pm 11,41$.

Анализируя полученные данные были выделены факторы риска, способствующие развитию недостаточности холекальциферола. При этом, со стороны мамы — возраст старше 25 лет, отягощенная беременность, отсутствие приема витаминов во время беременности, курение до и во время беременности, преждевременные роды (недоношенность), частота которых отличалась в I группе по сравнению со второй группой (p<0,05).

Заключение. Необходимо своевременное выявление и коррекция гиповитаминоза D не толь у детей раннего возраста, но и в период планирования беременности и во время беременности.

ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ НЕБЛАГОПОЛУЧИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ РЕГИСТРАЦИИ ГЕАНГИОМ НАРУЖНЫХ ПОКРОВОВ У ДЕТЕЙ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ.

Боцман А.В., Бекезин В.В., Тарасов А.А.

ГБОУ ВПО СГМУ, г. Смоленск

Цель. Провести комплексное динамическое изучение региональных особенностей частоты встречаемости гемангиом наружных покровов у детей Смоленской области.

Материалы и методы. В исследование включены дети с гемангиомами наружных покровов первого года жизни, проходившие лечение в детском хирургическом отделении Смоленской областной клинической больницы. Проведен анализ данных за пять лет (2010-2014 гг.) с выявлением частоты встречаемости гемангиом у детей в каждом из районов Смоленской области. Частота встречаемости гемангиом определялась из расчета количества детей, рожденных за год. Для определения экологической обстановки 25 районов

Смоленской области использованы данные Роспотребнадзора.

Результаты. В ходе исследования выявлено, что частота встречаемости гемангиом наружных покровов у детей по различным районам Смоленской области распределена неравномерно. Самые высокие показатели частоты встречаемости данной патологии отмечались в Шумячском, Краснинском, Духовщинском, Демидовском, Дорогобужском, Ершичском, Починковском, Сафоновском районах и г. Смоленске, варьируя в диапазоне от 0,75% до 1,85%. Средний показатель частоты встречаемости гемангиом у детей в Смоленской области составил 1,23%. Наименьшая частота встречаемости гемангиом у детей отмечалась в Рославльском, Монастырщенском, Угранском, Новодугинском, Ельнинском, Сычевском, Руднянском, Хиславичском, Глинковском районах и варьировала в диапазоне от 0,2% до 0,5%. Средний показатель частоты встречаемости исследуемой патологии у детей в Смоленской области составил 0,32%. В соответствии с данными Роспотребнадзора, к экологически неблагоприятным районам Смоленской области относятся: Дорогобужский, Сафоновский, Духовщинский, Шумячский, Починковский, Краснинский, Демидовский, Ершичский, а так же г. Смоленск. Таким образом, можно отметить зависимость экологического неблагополучия отдельных районов Смоленской области и частоты встречаемости гемангиом наружных покровов у детей первого года жизни.

Выводы. Сложившаяся экологически неблагоприятная ситуация отдельных районов Смоленской области оказывает влияние на здоровье населения, в частности на частоту встречаемости гемангиом наружных покровов у детей.

РОЛЬ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ФОРМИРОВАНИИ И ТЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Грищенко А.В., Дмитриева А.В., Михалев Е.В.

ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ России, г. Томск

Введение: В связи с совершенствованием неонатальной помощи значительно повысилась выживаемость детей с весом менее 1500гр. при рождении. Организация рационального вскармливания является фактором способным решить ряд проблем возникающих в неонатальном периоде.

Цель работы: определить факторы риска влияющие на формирование и течение остеопении недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении.

Материалы и методы: В исследование было включено 66 детей, рожденных ранее 32 недель гестации, с весом менее 1500гр. У всех детей состояние при рождении расценивалось как тяжелое. В респираторной поддержке нуждались 98% детей. Парентеральное питание у всех детей начиналось в первые часы жизни. Начало трофического питания у всех детей приходи-

лось на средний возраст 55 часов жизни. С переходом на полное энтеральное питание 25% из них получали специализированную смесь для недоношенных детей, 17% грудное молоко + специализированную смесь и 58% обогащенное грудное молоко. К 1му месяцу жизни положительная динамика показателей отмечалась у всех детей, независимо от вида энтерального субстрата.

Длительность проведения парентерального питания у детей с весом 1250-1500гр. Составляла 10,4 дня против 14,6 у детей, рожденных с весом 1000-1250гр. Минеральный обмен оценивался по биохимическим параметрам крови (Са, Р и щелочная фосфатаза) при исключении других причин, способных влиять на вышеперечисленные показатели. Оценка проводилась трехкратно, в первые сутки, 14-16 день жизни и 1 месяц. Повышение ЩФ и снижение содержания Р были выявлены у 18% детей, из них 75 % это дети с весом 1000-1250гр. при рождении. Изменение биохимических параметров впервые регистрировались на 14-16 сутки жизни. К 1му месяцу жизни положительная динамика показателей отмечалась у всех детей, независимо от вида энтерального субстрата.

Заключение: Масса при рождении менее 1500 г и длительность парентерального питания более 14 дней являются факторами риска развития остеопении недоношенных детей. Для благоприятного течения остеопении в качестве продукта энтерального питания должно использоваться обогащенное грудное молоко, а при его отсутствии специализированная формула для недоношенных детей.

ВСКАРМЛИВАНИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПЕДИАТРИЧЕСКИХ УЧАСТКАХ Г. НОВОСИБИРСКА

Елкина Т.Н., Суровикина Е.А., Проталина В.В., Кондратьева Т.А., Аверькова Т.А., Шуваева Т.И.

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ России, г. Новосибирск

Введение: основные принципы организации вскармливания недоношенных детей — это своевременное и адекватное обеспечение пищевыми веществами и энергией. Сбалансированное питание позволяет облегчить течение адаптационного периода и снизить риск развития ряда заболеваний, особая роль в первичной профилактике которых принадлежит участковому педиатру.

Цель исследования: изучить тактику ведения недоношенных детей на педиатрических участках г. Новосибирска и оценить соответствие основным положениям Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ (2011г.).

Материалы и методы: проведено анкетирование 70 матерей детей, рожденных недоношенными. На момент анкетирования возраст детей составлял 1-2,5 года (1,8±0,7 г.), среди них 54,3% мальчиков, 45,7% девочек. Анкетирование проводилось на педиатрических участках г. Новосибирска.

Результаты: большинство детей в исследуемой группе были рождены при сроке гестации более 33 недель

(53%), у 27% срок гестации составлял 30-33 недели, у 20% — менее 30 недель. Масса тела при рождении была низкой у 76% детей, очень низкой у 18% младенцев, экстремально низкой у 6%. Отмечено, что 48% детей были рождены с ЗВУР, у 30% младенцев ЗВУР не диагностирована, у 22% сведений по данному показателю не получено. 23% детей на первом году жизни находились на естественном вскармливании, 42% получали искусственное, остальные (35%) отметили смешанный характер вскармливания. Более чем половине младенцев (58%), получающих молочные смеси, было назначено специализированное питание для недоношенных. Остальные, в основном, получали базовые смеси для здоровых детей (32%) или смеси для детей с ФНЖКТ 10% (АР или Комфорт). Среди детей исследуемой группы на естественном вскармливании только в одном случае отмечено усиление рациона (Алфаре), использование фортификаторов грудного молока не отмечено. Возраст введения прикорма составлял 4-6 месяцев у большинства детей (81%), ранее 4 месяцев прикорм вводился 3 детям (4%), позднее 6 месяцев 15% пациентов. В качестве первого прикорма 64% получали фруктовые соки/пюре, каши введены первыми в 21% случаев, овощи 6%, остальные (9%) не ответили на вопрос об этапности введения прикормов. Мясной прикорм большинству детей был введен в 6-8 месяцев (84%), 7% с 4-5 месяцев, 9% с 9-12 месяцев. Большинство родителей использовали на первом году жизни прикормы промышленного производства (76%), всегда готовили прикормы самостоятельно 20% респондентов, остальные (4%) использовали и один и другой вариант питания.

Заключение: обнаружено недостаточное использование усиления рационов недоношенных детей на педиатрических участках, случаи неоптимальных сроков и этапности ведения прикормов, что могло влиять на нутритивный статус и первичную профилактику патологии, ассоциированной с нерациональным питанием данной группы пациентов.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ, ПО ПОВОДУ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА ПО РЕЗУС-ФАКТОРУ

Иванова А.В., Захарова С.Ю.

ФГБУ НИИ «Охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург

Введение. Массивное разрушение эритроцитов при гемолитической болезни приводит к развитию у плода нарастающей анемии. Внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду, позволяет повысить уровень гемоглобина, гематокрита, снизить риск развития отечной формы заболевания. При рождении гематологические показатели у таких детей имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при проведении лечения и реабилитации.

Цель исследования — выявить особенности гематоло-

гических показателей у детей, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору. Материалы и методы. Основную группу составили 46 детей, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору. Группу сравнения составили 40 новорожденных, сопоставимых по сроку гестации, не имеющих признаков гемолитической болезни. Исследование гематологических показателей проводилось на анализаторе «ABX Micros 60-OT 18». Результаты. В нашем исследовании у детей основной группы выявлено снижение содержания эритроцитов ($p=0,0008$), уровня гемоглобина ($p=0,0068$) и гематокрита ($p=0,0007$). Наблюдалось изменение показателей морфологии эритроцитов: снижение MCV (средний объем эритроцитов) ($p=0,0002$), и MCH (средний уровень гемоглобина в эритроците) ($p=0,001$), что свидетельствует об истощении внутриутробного гемопоэза, вызванного гемолизом эритроцитов, а также о наличии популяции эритроцитов донора с более низкими значениями показателей MCV и MCH, являющимися нормой для взрослого человека. При этом показатель MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), характеризующий степень насыщения эритроцитов гемоглобином оставался в норме, так как этот показатель не зависит от объема эритроцита. Кроме перечисленного, у новорожденных основной группы, определялось достоверно высокое содержание нормобластов в периферической крови, что являлось следствием активированного гемопоэза на фоне прогрессирующего течения гемолитической болезни. Уровень тромбоцитов, лейкоцитов при рождении у детей основной группы не отличался от детей группы сравнения. Заключение. Дети, получившие внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, имеют особые гематологические показатели, достоверно различающиеся с показателями детей без гемоконфликта. Выявленные изменения морфологии эритроцитов обусловлены внутриутробно развивающейся и длительно протекающей анемией, а также проводимыми гемотрансфузиями. Необходимо учитывать особенности гематологических показателей у данной группы детей для своевременной и адекватной коррекции анемии.

УРОВЕНЬ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА И ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА II У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА

Кочерова В. В., Щербак В. А

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита

Цель исследования: оценить уровень соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста II (ИПФР II) у новорожденных детей с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР) гипопластического, гипотрофического типа и их матерей в сопоставлении со здоровыми младенцами.

Методы и материалы: исследование проводилось в «Городском родильном доме» г.Читы, с января по декабрь 2014 г. Основная группа- доношенные новорожденные дети с ЗВУР 133 ребенка: с гипотрофическим вариантом — 46 (первая подгруппа), гипопластическим — 87 (вторая подгруппа), группа контроля составила 54 здоровых младенцев. ЗВУР диагностировался при антропометрии с оценкой центильными таблицами (основная группа показатели P10 и ниже, контроль выше P10). Уровень гормонов определялся в сыворотке крови младенцев и их матерей с их информированного добровольного согласия. Исследования проводились в лаборатории НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО ЧГМА. СТГ определялся ИФА сыворотки крови, ИПФР II методом иммунофлюоресценции. Данные сопоставлены с показателями группы контроля. Определялись медиана (Me) и межквартильный интервал (от 25 до 75 процентиля). Группы попарно сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни, обработка в программе Statistica 6.0.

Обсуждение: Поскольку, в настоящее время, не разработаны нормативные показатели СТГ у новорожденных, (в ряде исследований имеются различные показатели) результаты основных групп сопоставлялись с контролем. У группы контроля уровень СТГ соответствовал 22,3 нг/мл [1,17-58,9], у матерей 1,35 нг/мл [0,05-9,8]. При пренатальной гипотрофии показатели СТГ у ребенка превышали в 1,4 раза уровень здоровых детей, соответствовали 29,7 нг/мл [6,96-62,62], уровень у матерей идентичен с контролем 1,32 нг/мл [0,01-9,12]. Во второй подгруппе СТГ у детей не имел различий с контролем: 22,3 нг/мл [1,23-68,79], у матерей этот гормон снижен на 33,4% 0,9 нг/мл [0,01-9,69]. ИПФР II у младенцев группы контроля соответствовал 192,82 мг/л [55,67-360,56] у их матерей 456,6 мг/л [123,56-1341,06]. Уровень ИПФР II у детей первой подгруппы снижен на 29,2% относительно контроля 136,56 мг/л [11,13-484,26], у их матерей показатели сопоставимы с контролем 462,37 мг/л [106,9-1110,48]. У детей и их матерей второй подгруппы ИПФР II 176,88 мг/л [29,06-521,22] и 490,34 мг/л [131,29-1131,9] не имел статистической разницы с контролем.

Таким образом, при гипотрофическом типе ЗВУР у младенцев СТГ в 1,4 раза повышен, а ИПФР II снижен на 29,2%. При гипопластическом типе ЗВУР у матерей СТГ снижен на 33,4%. Вероятно генетическое влияние изменений гормонального статуса на внутриутробный рост и вес ребенка.

ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ПОЗДНЕЙ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Кузьмин В.Д.¹, Лозовой В.М.¹, Кульманов Х.Б.¹, Асылбеков У.Е.²

¹АО «Медицинский университет Астана», г. Астана

²ГККП на ПХВ «Городская детская больница № 2», г. Астана

Введение. По распространенности, заболеваемости, ран-

ней смертности, крайне высокой степени инвалидизации, моральному и материальному ущербу, причиняемому обществу, инсульты — одна из главных медико-социальных проблем. С учетом роста случаев геморрагического инсульта на фоне поздней геморрагической болезни у новорожденных до 217 случаев на 100 тыс. новорожденных эта проблема становится особенно актуальной.

Цель исследования — освещение тактики диагностики и хирургического лечения интракраниальных осложнений поздней геморрагической болезни новорожденных.

Материал и методы. Проведен разбор 158 случаев лечения пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями на фоне витамин-К зависимого геморрагического синдрома, находившихся на лечении в городской детской больницы № 2 г. Астана за период с 2006 по 2014 г.г. В возрасте 40 ± 2 дней заболевание началось у 129 (86,6 %) пациентов. Основными клиническими симптомами явились — кровоточивость из мест инъекций — у 76 %, нарушение уровня сознания у 84 %, судороги в 47 % случаев, желтушность кожных покровов (у 76 %). Лабораторные критерии — в 85 % снижение гемоглобина ниже 70 г/л, в биохимическом анализе крови печеночные пробы повышены в 90 % случаев, повышение билирубина в 75,5 случаев, в коагулограмме — в 100 % случаев характерно снижение протромбинового индекса до 50 % и ниже, снижение уровня фибриногена. Оперировано 116 (73,4 %) больных — 64 (41,1 %) внутримозговая гематома, 31 (20,2 %) субдуральное кровоизлияние, смешанное субдурально-внутримозговое кровоизлияние — у 15 (9,5 %) пациентов, внутрижелудочковое — в 6 (3,8 %) случаях. Не оперировано 43 (26,6 %) пациента: с субарахноидальными кровоизлияниями — 34 (21,4 %) и 9 больных (5,7 %) — с небольшими по объему внутримозговыми и субдуральными кровоизлияниями.

Результаты. Летальный исход наступил у 29 детей (18,4 %), летальность после операции в 8 (5,1 %) случаях. В 43 % наблюдений при катamnестическом исследовании неврологического дефицита не обнаружено, в 32 % случаев развились минимальные неврологические расстройства и в 25 % случаев развились грубые неврологические нарушения.

Заключение. Внутримозговые кровоизлияния являются тяжелым осложнением витамин-К зависимого геморрагического синдрома у детей раннего возраста, требующим экстренной реанимационной и нейрохирургической помощи. При появлении симптоматики острой внутримозговой гипертензии у пациентов в возрасте от 1 до 2-х мес. необходимо исключить внутримозговое кровоизлияние.

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Кульманов Х.Б.¹, Лозовой В.М.¹, Кузьмин В.Д.¹, Асылбеков У.Е.²

¹АО «Медицинский университет Астана», г. Астана

²ГККП на ПХВ «Городская детская больница № 2», г. Астана

Введение. Судорожный синдром у детей раннего возраста возникает в 70-75 процентов случаев и является наиболее распространенным заболеванием в возрастной группе до 3-х лет. Ввиду незрелости головного мозга в этот возрастной период судороги являются проявлением большого количества заболеваний, ввиду чего является актуальной выработка оптимальных алгоритмов обследования.

Цель исследования — определить место и роль различных диагностических тестов у детей, страдающих судорожным синдромом, развившимся в первые три года жизни.

Материал и методы. Настоящая работа основана на анализе историй болезни 534 детей первых трех лет жизни с судорожным синдромом различной этиологии, находившихся на лечении в Городской детской больнице № 2 в период с 2009 до 2014 г.г. Проведен анализ примененных методов исследования с целью анализа их значимости и оптимизации алгоритма диагностики. Результаты. На основе проведенного анализа разработан алгоритм диагностического обследования детей раннего возраста, страдающих судорожными припадками с учетом сопутствующих нарушений и фона реализации приступа.

1. Основной диагностический блок состоит из шести компонентов: детального описания приступов («семиотика припадков»), неврологического обследования, лабораторных данных (общий анализ крови, определение содержания глюкозы, электролитов), офтальмологического обследования глазного дна, электроэнцефалографии и нейровизуализации (нейросонография — черепно-мозговая и транскраниальная, компьютерная и магниторезонансная томография головного мозга).

2. Дополнительный диагностический блок состоит из обследований, не являющихся обязательными, и назначение которых определяется сопутствующими припадкам нарушения неврологического и соматического статуса. Сюда относятся — биохимический анализ крови (щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, общий белок, билирубин, СРБ), иммуноферментный анализ крови на внутриутробные инфекции, люмбальная пункция, медико-генетическое консультирование, консультация эндокринолога и педиатра.

Заключение. Использование представленного алгоритма обследования с дифференцированным объемом диагностических мероприятий позволяет сократить время пребывания ребенка в стационаре, уменьшить число ненужных обследований и снизить экономические затраты на реабилитацию детей первых лет жизни с судорожным синдромом.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ТРАНЗИТОРНЫМ НЕОНАТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ПРОФИЛАКТИКИ РАХИТА

Максимова М.Н., Струков В.И., Радченко Л.Г.

ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, г. Пенза

Введение. Высокая частота встречаемости рахита у детей (от 35 до 80,6%) диктует необходимость изучения D-витаминного статуса пациентов для оптимизации методов профилактики заболевания.

Цель исследования: изучить содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови в персонализированной группе детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом (ТНГ) в зависимости от способа специфической профилактики рахита.

Материалы и методы. В исследование включено 66 доношенных новорожденных детей, находящихся на естественном вскармливании, с ТНГ, подтвержденным результатами неонатального скрининга и исследованием сыворотки крови на содержание тиреотропного и тиреоидных гормонов. Методом последовательной рандомизации пациентов, в зависимости от предложенного способа профилактики рахита, наблюдаемые дети были выделены в подгруппы А, В, С. В подгруппе А (n=20): дети получали витамин D по 500 МЕ ежедневно с 3-4-х недель, согласно действующим рекомендациям МЗ СССР (Москва, 1990). В подгруппе В (n=22): дети также получали витамин D 500 МЕ/сутки, а матери по рекомендации эндокринолога на период лактации принимали тиреопротектор (Йодомарин 200мкг/сутки). В подгруппе С (n=24): витамин D 500 МЕ получали дети и дополнительно витамин D 400–500 МЕ/сут. получали матери в комплексе с цитратом кальция 1000 мг/сут. в течение первых 3-х месяцев и препаратом йода (Йодомарин 200 мкг/сут.). Содержание 25(OH)D₃ в крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа для количественного определения (АКСНТЕСТ–25OhvitaminD).

Результаты. У детей с ТНГ подгруппы А, несмотря на профилактический прием витамина D, к 3-м месяцам отмечалось снижение 25(OH)D₃ в сыворотке крови ($29,2 \pm 0,33$ нг/мл), что указывало на недостаток витамина D, и продолжало оставаться низким к полугоду ($29,3 \pm 0,36$ нг/мл, $p < 0,001$ к подгруппам В и С). Напротив, в подгруппе С (где дополнительно витамин D получали матери в комплексе с цитратом кальция и препаратом йода) отмечена тенденция к повышению уровня 25(OH)D₃ — $37,4 \pm 0,33$ нг/мл ($p < 0,001$ к подгруппе В).

Заключение. Дополнительное использование комплекса остеотиреопротекторов у лактирующих матерей способствует коррекции недостаточности витамина D у детей с ТНГ и может повысить эффективность профилактики рахита.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННЫХ С ПРЕНАТАЛЬНО ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ГИПЕРЭХОГЕННЫМ ВНУТРИСЕРДЕЧНЫМ ФОКУСОМ (ГВФ)

Малинина Е.И., Чернышева Т.В.

ГБОУ ВПО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень

Введение. Визуализация ГВФ у плода, новорожденного, ребенка грудного и раннего возраста остается

предметом дискуссий на протяжении последних 20 лет. Отсутствие четких знаний об этиологии, патогенезе, единого подхода среди различных специалистов приводит к повышенной тревожности и беспокойству матери за будущее своего ребенка, что может нанести больший вред, нежели чем сам маркер.

Цель исследования — изучить особенности антенатального периода с выделением факторов риска формирования и сохранения после рождения ГВФ.

Материалы и методы. Проанализировано течения антенатального периода 214 новорожденных с пренатально диагностированным гиперэхогенным внутрисердечным фокусом. Группа контроля составили 107 пациенток без статистически значимых межгрупповых различий по возрастным критериям, акушерско-гинекологическому анамнезу, соматическому статусу.

Результаты. Частота обнаружения ГВФ составила 3,18%. Антенатальное обнаружение ГВФ сопровождалось констатацией патологических изменений в плаценте ($p < 0,001$). Обнаружение ГВФ не коррелировало с изменениями обязательного биохимического скрининга на врожденные аномалии ($r = 0,08$, $p = 0,762$) и результатами пренатального кариотипирования ($r = 0,125$, $p = 0,682$). Установлена взаимосвязь инфицированности ВПГ беременных с ГВФ плода с развитием минеральной дистрофии плаценты при ее гистологическом исследовании ($R = 0,522$, $p = 0,025$), что предполагает параллелизм развития инволютивно-дистрофических изменений в сердце плода и плаценте. Среди осложнений превалировала ($p < 0,01$) дисфункция плаценты — 72,89%. В результате анализа взаимосвязи клинико-анамнестических и параклинических данных матерей с установлением наличия у плода ГВФ выделен статистически значимый комплекс антенатальных факторов риска формирования ГВФ: возраст беременной старше 27 лет RR (95% ДИ) = 1,8 (1,14–2,83), $p = 0,011$, анемия легкой/средней степени тяжести RR (95% ДИ) = 1,65 (1,03–2,66), $p = 0,037$, титр IgG к ЦМВ 1:1600 и более RR (95% ДИ) = 3,57 (1,9–6,6), $p < 0,001$.

Заключение. ГВФ и его сочетание с другими ультразвуковыми маркерами у плода, осложненное течение беременности: анемией, гестационным пиелонефритом, дисфункцией плаценты, титром антител IgG ВПГ-1,2, ЦМВ > 1:1600, значимый симптомокомплекс формирования морфофункциональных отклонений в развитии плода и ребенка с возрастанием относительного риска в 1,8 раза у матерей старше 27 лет.

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ II СТЕПЕНИ

Михеева И.Г.¹, Зозуля С.А.², Кузнецова Ю.А.¹, Отман И.Н.², Яковлева А.А.¹, Верещагина Т.Г.¹.

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

Церебральная ишемия (ЦИ) запускает каскад системных воспалительных реакций, сопровождающихся повреждением эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и выбросом в кровь ряда воспалительных факторов, в т.ч. лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ). Показано, что ЛЭ может оказывать деструктивное действие на проницаемость сосудов ГЭБ, что способствует выходу в кровяное русло нейроантигенов и синтезу аутоантител к ним.

Цель исследования — изучить особенности иммунных реакций у новорожденных детей с ЦИ для оценки возможности использования в качестве молекулярных маркеров активности текущего патологического процесса в нервной системе.

Материалы и методы. В исследование включены 40 доношенных новорожденных детей с клинической симптоматикой церебральной ишемии и перивентрикулярным отеком по данным нейросонографии (НСГ). Контрольную группу составили 63 здоровых новорожденных. Забор венозной крови у детей проводился на 4-5 сутки и 14-й день жизни. Определение активности ЛЭ и α_1 -ПИ проводилось спектрофотометрическим энзиматическим методом, определение уровня аутоантител к основному белку миелина (а-ОБМ) — методом ИФА.

Результаты. Выявлено достоверное повышение активности ЛЭ и α_1 -ПИ в сыворотке крови детей с ЦИ на 4-5 сутки жизни по сравнению с контролем ($p < 0,05$ для обоих показателей). Уровень а-ОБМ у этих детей также достоверно превышал контрольные значения ($p < 0,05$). На фоне терапии к 14 с.ж. у всех детей наблюдалась нормализация клинической симптоматики и данных НСГ. В сыворотке крови отмечалась тенденция к дальнейшему нарастанию активности ЛЭ по сравнению с 1-м обследованием, сопровождаемая достоверным снижением активности α_1 -ПИ до нормальных значений ($p < 0,05$). Уровень а-ОБМ оставался достоверно выше контрольных значений ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что выявленная активация иммунной системы в первые сутки жизни детей с ЦИ, предположительно, отражает наличие острого текущего патологического процесса в нервной системе. Отсутствие положительной динамики иммунологических показателей в сочетании с относительной нормализацией клинической симптоматики и данных НСГ, может свидетельствовать о дальнейшем развитии патологического процесса в нервной системе и делает целесообразным мониторинг состояния нервной системы таких детей в течение первых лет жизни, в т.ч. по иммунологическим показателям.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, ИХ МАТЕРЕЙ И ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Соколов О.Ю.^{1,3}, Яковлева А.А.¹, Золотов Н.Н.²,
Колясникова К.Н.², Кост Н.В.³, Верещагина Т.Г.¹,
Анисимов В.В.⁴

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБУ НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва

³ФГБУ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

⁴ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, филиал №2, Москва

Введение. Церебральная ишемия (ЦИ) приводит к дисрегуляции в системе нейропептидов. Существенное влияние на уровень регуляторных нейропептидов оказывают ферменты их деградации, к которым относится дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4).

Цель исследования. Изучение активности ДПП-4 в сыворотке крови здоровых новорожденных, их матерей, доношенных и недоношенных новорожденных детей с ЦИ I-II степени.

Материалы и методы. Обследовано 146 новорожденных детей: из них 67 здоровых и 79 с ЦИ I-II степени, и 52 женщины: из них 32 матери, обследованные до и после родов и 20 здоровых небеременных женщин. Активность ДПП-4 в сыворотке крови определяли флуоресцентным методом.

Результаты. Активность ДПП-4 в сыворотке крови здоровых матерей до и после родов выше ($p < 0,001$), чем у небеременных женщин того же возраста и повышается по мере приближения родов. Активность ДПП-4 в пуповинной крови здоровых новорожденных ниже ($p < 0,05$), чем у их матерей в период родов, и не коррелирует с активностью ДПП-4 в крови матерей, что свидетельствует об автономности функционирования от матери данной ферментной системы ребенка. При ЦИ у доношенных и недоношенных на 4-5 сутки активность ДПП-4 в сыворотке крови выше ($p < 0,001$), чем у здоровых того же возраста, за счет активации иммунопатологических процессов, индуцированных гипоксией. У доношенных детей с ЦИ и ЗВУР активность ДПП-4 ниже ($p < 0,05$), чем у детей с ЦИ без ЗВУР, вследствие компенсаторной реакции более зрелых тканевых структур доношенного в ответ на хроническую внутриутробную гипоксию плода. У недоношенных подобной закономерности не выявлено за счет морфо-функциональной незрелости. У доношенных детей с ЦИ активность ДПП-4 в сыворотке крови зависит от состояния ЦНС: активность ДПП-4 у детей с синдромом возбуждения выше ($p < 0,05$), чем у детей с синдромом угнетения, у детей с синдромом угнетения с элементами возбуждения показатели активности фермента занимают промежуточное положение. Подобные закономерности у недоношенных с ЦИ не выявлены. У доношенных и недоношенных детей с ЦИ к третьей неделе жизни при нормализации неврологической симптоматики активность ДПП-4 возрастает ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями, что свидетельствует о сохраняющемся патологическом процессе. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об участии ДПП-4 в адаптивных реакциях организма ребенка и ее регулирующем влиянии при гипоксическом поражении ЦНС.

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ И ФИЗИОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ДЕТЕЙ

Пономарева О.В., Токарев А.Н., Шахова О.А.,
Беляков В.А.

ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России,
г. Киров

Физическое развитие детей является одним из основных показателей состояния здоровья.

Цель исследования — изучение взаимосвязи антропометрических показателей с физиометрическими параметрами детей.

Материалы и методы. У детей из антропометрических показателей определялись: длина и масса тела, окружность грудной клетки, из физиометрических — физическая работоспособность (ФР), кистевая мышечная сила (МС). У 428 детей (208 мальчиков и 220 девочек) в возрасте с 10 до 14 лет определяли ФР с помощью степ-теста с однократной физической нагрузкой и МС. Для оценки различия количественных данных по группирующему качественному (категориальному, порядковому) показателю в случае нормального распределения количественных данных использовали однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными сравнениями по критерию Тьюки. Для оценки равенства дисперсий применяли тест Левена. В случае отличного от нормального распределения количественных данных для их оценки по группирующему качественному признаку использовали непараметрические критерии Краскелла-Уоллиса и Манна-Уитни. В качестве критического уровня значимости принимали уровень: $p < 0,05$. Изучение корреляционных взаимосвязей осуществляли посредством коэффициента ранговой корреляции Пирсона (в случае нормального распределения признака).

Результаты. У мальчиков с 10 до 12 лет наблюдались средние и сильные прямые корреляционные связи между антропометрическими и физиометрическими показателями, особенно выделялась сильная связь между массой тела и ФР, МС. У мальчиков в 13 лет отмечалось снижение силы связи, а к 14 годам ещё большему ослаблению зависимости физиометрических параметров от антропометрических показателей. У девочек с 10 до 11 лет отмечалось наличие прямых средних и сильных корреляционных связей, особенно между массой тела и ФР, МС. У девочек с 12 лет наблюдалось уменьшение силы вышеперечисленных связей, которые в 13 и 14 лет ещё больше снижались.

Заключение. Проведённый анализ корреляционной зависимости показал, что у мальчиков с 10 до 12 лет большое влияние на их ФР и МС оказывает масса тела. У девочек установлена аналогичная тенденция, только влияние массы тела на их физические качества у них снижается на год раньше, чем у мальчиков. Результаты проведённого исследования необходимо учитывать при физическом воспитании данной возрастной когорты детей.

ВЗАИМОСВЯЗИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОДИТЕЛЕЙ И КРУПНОВЕСНЫХ И МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Сапотницкий А.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет» г. Минск, Республика Беларусь

Цель исследования — выявить взаимосвязи антропометрических показателей детей с крупной и низкой массой тела при рождении и их родителей.

Материалы и методы. В исследование включено 65 крупновесных (средняя масса $4310,5 \pm 240,9$ г) и 96 маловесных доношенных детей ($2457,4 \pm 208,4$ г). Контрольную группу составили 79 доношенных детей с нормальной массой тела при рождении ($3384,6 \pm 242,1$ г). Средний гестационный возраст новорожденных обследованных групп не имел достоверных отличий.

Результаты. Женщины, родившие крупновесных детей, имели более высокие показатели средней прегравидарной массы тела ($69,2 \pm 12,6$ кг против $59,9 \pm 13,2$ кг в контрольной группе, $p < 0,001$) и прегравидарного индекса массы тела (прИМТ) ($24,3 \pm 4,2$ кг/м² и $21,6 \pm 3,3$ кг/м² соответственно, $p < 0,001$). Матери этой категории детей имели более высокие показатели прибавки массы тела за беременность $16,0 \pm 4,5$ кг против $13,8 \pm 5,2$ в группе контроля ($p < 0,05$). Рост матерей не имел достоверных отличий ($1,69 \pm 0,05$ м и $1,67 \pm 0,07$ м соответственно). Антропометрические данные отцов крупновесных детей не имели статистически значимых отличий с показателями контроля (рост — $1,82 \pm 0,07$ м и $1,81 \pm 0,08$ м, масса тела $85,3 \pm 14,7$ кг и $84,3 \pm 13,4$ кг, соответственно). Матери маловесных имели достоверно более низкие ($p < 0,05$) показатели прибавки массы тела за беременность ($11,7 \pm 4,2$ кг против $13,8 \pm 5,2$ кг в группе контроля). Прегравидарная масса тела ($61,3 \pm 13,6$ кг и $59,9 \pm 13,2$ кг соответственно), ИМТ ($22,6 \pm 4,3$ и $21,6 \pm 3,3$) не имели значимых отличий. Выявлен более низкий рост ($p < 0,004$) у матерей маловесных детей ($1,64 \pm 0,06$ м против $1,67 \pm 0,07$ в группе контроля). Отцы маловесных детей имели более низкую ($p < 0,01$) массу тела $82,9 \pm 14,8$ кг по сравнению с отцами контрольной группы — $84,3 \pm 13,4$ кг. ИМТ ($26,4 \pm 3,9$ и $25,6 \pm 3,2$) и рост отцов ($1,77 \pm 0,07$ и $1,81 \pm 0,08$ м) не имели достоверных отличий. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между массой тела крупновесных детей и прегравидарной массой тела матери ($r = 0,34$; $p < 0,01$), прИМТ ($r = 0,25$; $p < 0,05$), причем у женщин с массой тела менее 60 кг взаимосвязь сильнее ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Обнаружены корреляционные взаимосвязи ИМТ маловесных детей при рождении с прегравидарной массой тела матери ($r = 0,28$; $p < 0,05$), прегравидарным ИМТ ($r = 0,29$; $p < 0,05$). У женщин с ростом менее 1,6 м выявлена корреляция между массой тела и ИМТ детей ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Выводы. Выявленные взаимосвязи обуславливают важность мониторинга динамики массы тела женщин во время беременности. Особое внимание должно быть уделено женщинам с ростом менее 1,6 м и прегравидар-

ной массой тела менее 60 кг в плане риска рождения ими маловесных детей.

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ФЕБРИЛЬНЫХ ПРИСТУПОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА ПРИМЕРЕ ГОРОДА КРАСНОЯРСКА (СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ)

Строганова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П.,
Дмитренко Д.В., Говорина Ю.Б., Газенкамф К.А.,
Дюжакова А.В., Муравьева А.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»,
Минздрава России, г. Красноярск

Введение. Фебрильные приступы (ФП) — состояние, связанное с быстрым повышением температуры тела выше 38,0°, являются наиболее распространенными пароксизмами в детстве, с частотой встречаемости от 2% до 5% детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет.

Цель исследования: изучение особенностей этиопатогенеза фебрильных приступов у детей раннего возраста.

Материалы и методы. В исследование было включено 62 пациента в возрасте от 3 месяцев до 36 месяцев. Всем пациентам проводился: иммуноферментный анализ (ИФА) с определением индекса avidности; детекция ДНК вирусов в крови, моче, носоглоточной слизи; определение носительства полиморфных аллельных вариантов гена *IL-1β* методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-реал тайм).

Результаты. Общую выборку составили 59,7% мальчиков и 40,3% девочек. Средний возраст больных — 21,3 месяца. В 45,2% случаев отмечалось рецидивирующее течение ФП. Методом ИФА определены высокие титры антител IgG к ВГЧ 6 типа у 40,3%. В носоглоточной слизи у 4,8% обнаружена ДНК ВПГ 1 и 2 типов, зарегистрирован высокий титр антител IgG в сыворотке крови (1:3200). Среди всех обследованных ДНК ЦМВ в моче обнаружена у 24,2% детей, при этом у 4,8% из них наряду с ДНК ЦМВ обнаружены антитела IgM в сыворотке крови, что свидетельствовало об остром течении ЦМВ — инфекции. У 41,9% больных в высоких титрах (3,6±2,47) были обнаружены антитела IgG к ЦМВ в сыворотке крови. Показатель индекса avidности (ИА) антител к ЦМВ составил 81,1±3,2%, что указывало на обострение латентной формы ЦМВ — инфекции. ИА антител к ВПГ 1 и 2 типов составил 54±12%, указывая на персистенцию вируса в организме. Методом ПЦР-реал тайм определено, что 27,4% пациентов являются носителями ассоциации гомозиготных генотипов по двум высоко продуцирующим аллельным вариантам гена *IL-1β* (-511CC/3954CC). Также отмечено, что в данной группе пациентов наиболее часто встречалось рецидивирующее течение ФП (47%) на фоне обострения латентной формы ЦМВ — инфекции. Ассоциация -511CC/3954CT встречалась в 24,2% случаев со статистически значимым преобладанием среди мальчиков (73,3%), $p < 0,05$. Частота носи-

тельства ассоциации -511CT/3954CC составила 21%, а -511CT/3954CT — 16,1%, также со статистически значимым преобладанием среди мальчиков ($p < 0,05$).

Заключение. Проведенный анализ подтверждает ассоциацию активной герпесвирусной микст-инфекции и носительства гомозиготного носительства высоко продуцирующих аллельных вариантов гена *IL-1β*.

Исследование выполнено при целевой поддержке «Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности».

ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭРИТРОПОЭТИНА И ФЕРРИТИНА У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ДИНАМИКЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И.,
Газиева И.А., Ляпунов В.А.

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России,
г. Екатеринбург

Введение. Анемия ухудшает качество жизни детей с экстремально низкой массой тела. Эритропоэтин отвечает за функциональную активность эритропоэза. Ферритин необходим для синтеза гемоглобина.

Цель — оценить уровень эритропоэтина и ферритина в пуповинной и периферической крови глубоко недоношенных детей в постнатальном периоде.

Материалы и методы. 1-я группу составили 18 глубоко недоношенных детей, группу сравнения — 18 доношенных новорожденных с неосложненным течением раннего периода адаптации. Уровень гемоглобина, эритроцитов, MCV, MCH, показатель гематокрита определяли на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60-OT18» (Франция), содержание эритропоэтина и ферритина — на ИФА анализаторе Access 2 (Beckman Coulter, США).

Результаты исследования. В пуповинной крови новорожденных 1-й группы относительно показателей доношенных детей отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов ($4,29(3,78-4,55) \cdot 10^{12}/л$ против $5,46(5,07-5,78) \cdot 10^{12}/л$, $p_{1-2} < 0,01$), увеличение среднего объема эритроцита ($108,3(107,2-113,3)$ против $100,9(100-102,2)$, $p_{1-2} > 0,05$) и содержания гемоглобина в эритроците ($37,2(36-37,9)$ против $34,6(34,2-35,7)$, $p_{1-2} < 0,05$). Концентрация ферритина и эритропоэтина у доношенных детей превышала показатели глубоко недоношенных ($225(137,8-335,9)$ нг/мл против $34,6(24,2-79,2)$ нг/мл, $p_{1-2} < 0,01$) и $23,47(11,55-24,86)$ мМЕ/мл против $14,72(5,43-58,66)$ мМЕ/мл, $p_{2-1} > 0,05$). По достижению постконцептуального возраста (ПКВ) 38-40 недель показатели периферической крови глубоко недоношенных детей характеризовались снижением количества эритроцитов ($3,91(3,62-4,04) \cdot 10^{12}/л$ против $5,46(5,07-5,78) \cdot 10^{12}/л$, $p_{1-2} < 0,01$), уменьшением MCV ($84(79,25-84,5)$ против $100,9(100-102,2)$, $p < 0,01$) и MCH ($29,1(28,62-30,1)$ и $34,6(34,2-35,7)$, $p < 0,01$). Уровень ферритина и эритропоэтина в периферической крови в исследуемых группах составил $94,29(80,04-175,7)$ против $376,1(271,22-569,35)$ нг/мл, $p_{1-2} < 0,01$ и $3,31(2,62-17,5)$ против $4,73(3,62-5,9)$ мМЕ/мл, $p_{1-2} > 0,05$ соответственно.

Заключение. У глубоко недоношенных детей отмечено достоверное снижение количества эритроцитов, МСН, МСV с рождения до ПКВ 38-40 недель в отличие от доношенных новорожденных, что свидетельствует о депрессии эритропоэза. У детей 1-й группы регистрировалось увеличение уровня ферритина и снижение эритропоэтина по сравнению с показателями при рождении, однако, так и не достигшими показателей детей большего срока гестации.

ФЕТОПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ ФАКТОРОВ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У ДЕТЕЙ

Черных Н.Ю., Жаркин Н.А., Морозов С.Л., Землянская З.К

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. Ведущее место среди болезней у детей раннего возраста занимают перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС). Актуальность проблемы обусловлена высокой распространенностью поражений ЦНС среди детского населения, которые, по мнению Володина Н.Н., в 20,6% приводит к инвалидизации этих детей. Частота глубоких задержек нервно-психического развития в стране, по данным разных авторов, составляет от 2-3 до 4-7 новорожденных на 1000 человек.

Цель исследования. Выявить наиболее частые причины развития церебральной ишемии у недоношенных детей и ее влияние на возникновение неврологической патологии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 84 истории болезни недоношенных детей родившихся в срок гестации от 28 до 37 недель, 56% мальчиков, 44% девочек. Оценивалось особенности анамнеза матери, течение настоящей беременности и родов, социально-бытовые условия в семьях новорожденных, состояние ребенка.

Результаты. В ходе анализа вышеуказанных факторов было выявлено, что у 82% недоношенных детей с церебральной ишемией различной степени тяжести отмечалась на УЗИ с доплером патология плацентарного кровотока (фето-плацентарная недостаточность) у их матерей. Также был проанализирован исход ишемии: у недоношенных детей с церебральной ишемией I-II степени, родившихся от матерей, имевших плацентарную недостаточность в сочетании с другими причинно-значимыми факторами, отмечалась у всех патология центральной нервной системы разной степени тяжести; при отсутствии фето-плацентарной недостаточности, на фоне тех же факторов, у недоношенных детей исход церебральной ишемии детей III степени отмечался благополучным.

Заключение. Таким образом проведенный анализ показал, что ведущее значение в развитие поражения ЦНС у недоношенных детей среди причинно-значимых факторов имеет фето-плацентарная недостаточность рожениц. В связи с этим, выявление на ранних

сроках беременности плацентарной недостаточности является показанием для назначения ранней нейрометаболической терапии с целью улучшения плацентарного кровотока как мера профилактики в дальнейшем патологии ЦНС у детей.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕСТАЦИОННОЙ ПРИБАВКОЙ МАССЫ ТЕЛА

Шалкина Л.А., Алимова И.Л., Покусеева В.Н.

ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, г. Смоленск

Введение. Гестационное увеличение массы тела — физиологическое явление, происходящее в результате изменения метаболических процессов в организме беременной женщины. Адекватность этих изменений является гарантом физиологического роста и развития плода. Вопросы физического развития и метаболических изменений у новорожденных от матерей с патологической гестационной прибавкой массы тела являются мало изученными.

Цель исследования: изучить влияние гестационного увеличения массы тела на антропометрические показатели новорожденных детей.

Материалы и методы. Обследовано 336 беременных женщин и их детей при рождении. Все женщины были соматически и гинекологически здоровы, вступили в беременность с нормальным индексом массы тела. Все дети родились в срок и были распределены на 3 группы: 1-я группа (n=107) — от матерей с гестационным увеличением веса больше 16 кг, 2-я группа (n=126) — от матерей с гестационным увеличением веса 11,5-16 кг, 3-я группа (n=103) — от матерей с гестационным увеличением веса меньше 11,5 кг.

Результаты. Длина тела у новорожденных 1-й группы составила $53,6 \pm 1,9$ см и превышала показатели детей 2-й ($52,8 \pm 2,1$ см; $p < 0,001$) и 3-й ($51,9 \pm 2,1$ см; $p < 0,001$) групп. При индивидуальном анализе длина тела у 62,7% новорожденных 1-й группы находилась в диапазоне высоких значений ($SD > +2$) и превышала частоту встречаемости данного признака у детей 2-й (46,4%, $p = 0,01$) и 3-й (33,0%, $p < 0,001$) групп. При этом длина тела новорожденных 3-й группы была статистически значимо ниже показателей детей 1-й и 2-й групп. Масса тела у новорожденных 1-й группы составила $3602 \pm 359,9$ г и превышала показатели детей 2-й ($3376 \pm 336,4$ г; $p < 0,001$) и 3-й (3230 ± 306 г; $p < 0,001$) групп. При этом масса тела новорожденных 3-й группы была статистически значимо ниже показателей детей 1-й и 2-й групп. Соответственно индекс массы тела детей 1-й группы ($12,5 \pm 0,86$) оказался выше, чем у детей 2-й ($12,1 \pm 0,78$, $p < 0,001$) и 3-й ($11,9 \pm 0,79$, $p < 0,001$) групп. При индивидуальном анализе масса тела и индекс массы тела в диапазоне высоких значений ($SD > +2$) встречались только у новорожденных 1-й группы (4 ребенка), а низкие показатели ($SD > -2$) индекса массы тела чаще отмечались у детей 3-й группы (14,5% ; $p = 0,03$ по отношению к 1-й группе). При

проведении корреляционного анализа наибольшая взаимосвязь получена между гестационной прибавкой массы тела матери и длиной ($r=+0,41$, $p<0,001$) и массой ($r=0,31$, $p<0,001$) тела новорожденного.

Заключение. Гестационная прибавка массы тела, как чрезмерная, так и недостаточная, у женщин с нормальным индексом массы тела до беременности, влияет на антропометрические показатели новорожденных детей.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В СИСТЕМЕ «ЖЕНЩИНА-ПЛОД-НОВОРОЖДЕННЫЙ»

Шумилов П.В., Ильина А.Я., Кокая И.Ю., Кашин В.Н., Барина А.С., Кириллова Н.И., Чугунова Е.А., Целоева Х.И., Шифрин Ю.А.

РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Минздрава России
Кафедра госпитальной педиатрии №1, г. Москва

Введение. В настоящее время с наследственной тромбофилией связывают не только развитие тяжелых форм акушерских осложнений, но и нарушение ранней неонатальной адаптации у новорожденных детей. **Цель.** Усовершенствование методов ведения и лечения детей от женщин с наследственной тромбофилией.

Материалы и методы. Беременные женщины с наследственной тромбофилией ($n=44$) и их новорожденные дети раннего неонатального периода ($n=45$).

Результаты. Нами проведен сравнительный анализ особенностей генетического, соматического, гинекологического и акушерского анамнеза у обследованных женщин, а также особенности течения периода ранней неонатальной адаптации у родившихся детей. Исследуемые группы: I группа — женщины без тромбофитического

го анамнеза ($n=22$) и их дети ($n=23$) и II группа — женщины с наличием тромбофитического анамнеза ($n=22$) и их дети ($n=22$). У женщин II группы по сравнению с I группой чаще отмечались: миопия (в 3,5 раза), патология вен нижних конечностей (в 2 раза), АФС (в 1,5 раза), эрозия шейки матки и миома матки (в 2 раза) и гестоз (в 2 раза). У женщин II группы были также диагностированы: невынашивание беременности (55%), СПП (55%) и привычное невынашивание беременности (14%). По нашим данным особенностью ранней неонатальной адаптации у наблюдаемых детей были: недоношенность, которая диагностировалась чаще у детей II группы по сравнению с детьми I группы (у 9 % и 4,3 % соответственно); МФН (у 43% и 50% детей соответственно); в большом проценте случаев различные синдромы функциональных нарушений ЖКТ (у 78% и 90% детей соответственно) и гипоксическое поражение ЦНС (у 52% и 54,5% детей соответственно); в одинаковом проценте случаев ЗВУР (по 9% соответственно) и интранатальная асфиксия (по 4,5% соответственно).

Заключение. Наследственная тромбофилия во время течения беременности у женщин не только является этиологическим фактором развития таких наиболее частых осложнений гестационного периода как невынашивания беременности и СПП, но и определяет особенности периода ранней неонатальной адаптации у родившихся детей развитием преимущественно гипоксического поражения ЦНС и различных функциональных нарушений ЖКТ. Данное обстоятельство диктует необходимость дальнейшего изучения и разработки алгоритма лечения и выхаживания новорожденных детей от женщин с наследственной тромбофилией.

КАРДИОЛОГИЯ ТЕЗИСЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНЕРГОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЯМИ СЕРДЦА

Баедилова М.Т., Лебедькова С.Е., Трусова О.Ю., Сухоруков В.С., Суменко В.В.

ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрав России, г. Оренбург

Введение. Дисплазии сердца занимают ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста. Это обусловлено слабостью соединительнотканых структур, а также дефицитом карнитина, что свидетельствует о наличии митохондриальной недостаточности.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность энерготропной терапии и определить интенсивность процессов свободно-радикального окисления у детей с дисплазиями сердца.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 84 пациента, в возрасте от 6 до 14 лет, с дисплазиями сердца, проявляющимися: ПМК (1-2 ва-

риант без регургитации) — 34 пациента, ООО — 24, пролапсом митрального и трикуспидального клапанов — 8, пролапсом трикуспидального клапана — 16. Контрольную группу составили 20 здоровых детей. При клиническом обследовании у 80 % детей имелись жалобы на сердцебиение, чувство утомляемости, слабости, головные боли. Интенсивность процессов свободно-радикального окисления оценивали по интенсивности спонтанной и Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции, по величине индексов окисления диеновых конъюгатов и содержанию малонового диальдегида. На втором этапе исследования все дети были разделены на III группы, которые в течение 3 месяцев получали энерготропную терапию. Детям I группы (22 ребенка), был назначен «Левонарктин» (Элькар 30%); 22 пациента II группы получали Коэнзим Q10 «Кудесан». Контрольную группу составили 30 детей имеющие дисплазии сердца, которым не назначалась энерготропная терапия.

Результаты. Клинический эффект был отмечен у 58% пациентов I группы, 42% — II группы и 82% — III группы. Индекс окисления диеновых конъюгатов и содержание малонового диальдегида в сыворотке крови детей у I группы получавшие лечение «Левкарнитином» (Элькар 30%) и II группы получавшие Коэнзимом Q10 (Кудесан) наблюдалось уменьшение содержания малонового диальдегида в сыворотке крови (от 80 мг/л до 100 мг/л), индекс окисления диеновых конъюгатов $-0,79 \pm 0,13$ у.е./ $0,80 \pm 0,04$ у.е. У детей III группы получавших в лечении сочетанную энерготропную терапию содержания малонового диальдегида составило — 72% (60 мг/л). При этом маркеры окислительных повреждений в сыворотке крови детей из контрольной группы, находившейся без лечения — остался прежним и составил — $0,84 \pm 0,14$ у.е. и 130 мг/л.

Заключение. Таким образом, наиболее выраженная клиническая эффективность у детей с дисплазиями сердца достигается сочетанным применением энерготропных препаратов «Элькар 30%» и «Кудесан» в течении трех месяцев, и значительным уменьшением маркеров окислительных повреждений в сыворотке крови.

СИНДРОМ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ — СОСТОЯНИЕ, АССОЦИИРОВАННОЕ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА

Дмитрачков В.В.¹, Дмитричкова О.В.², Самохвал О.В.¹, Юшко В.Д.¹

¹Белорусский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный медицинский колледж г. Минск, Беларусь

Цели исследования: определить частоту и характер: нарушений сердечного ритма и проводимости (НСРП), проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) сердца у детей и подростков с СРРЖ.

Материал и методы. Пр. наблюдения — 495 детей и подростков с СРРЖ (2–17 лет), находившихся на стационарном лечении в УЗ «4-я ГДКБ г. Минска» (2010–2013 гг.). Проводились ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, УЗИ сердца.

Обсуждение результатов. Различные варианты НСРП встречались у 389 детей (78,6% ($p < 0,001$)). Чаще — нотопные нарушения: у 75,1% ($p < 0,001$): нестабильный синусовый ритм (31,5%), брадикардия (30,1%), синусовая тахикардия (22,2%), предсердные эктопические ритмы и миграция источника ритма в предсердиях (18,5%), синусовая аритмия (7,5%). Блокады отмечены в 12,6% случаев: внутрижелудочковые у 87,8% детей (из них неполный блок правой ножки пучка Гиса — 79,1%), у 2,1% — СА блокада 1 ст., АВ блокада 1 ст. у 2,1% и в 6,1% случаев — внутрисердечные блокады. Диагностировались также: укороченный интервал PQ (9,5%), удлинённый PQ (1,8%), с-м наджелудочкового гребешка (11,1%), с-м удли-

нённого QT (0,5%). В 1,03% зарегистрирована экстрасистолия (ЭС), преимущественно суправентрикулярная (75%). У 1 пациента в анамнезе имелись приступы суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии. 182 детям (36,8%) проведено УЗИ сердца. Малые аномалии развития (МАР) сердца (МАРС) обнаружены в 84,1% случаев, ($p < 0,001$): у 64,1% — 1 МАР ($p < 0,001$), у 32,7% — сочетание 2 МАР, у 3,3% диагностированы 3 и >МАР (без учета множественности дополнительных хорд в полости левого желудочка (ДХЛЖ)). У детей с СРРЖ+МАРС чаще регистрировались ДХЛЖ — 85,6%, ($p < 0,001$), из них множественные ДХЛЖ — у 20,6%. Пролапс митрального клапана (ПМК 1–2 ст. с R 1–2 ст.) — 28,1% случаев: ПМК+ДХЛЖ—74,4%, ($p < 0,001$)), ПМК+ДХЛЖ+ФОО—4,6%. ФОО обнаружено у 18,3%, коронаро-легочная фистула (КЛФ) — 1,3%, аневризма МПП — 1,3% детей. У 5,5% обнаружены ВПС: ДМЖП — 30%, ДМПП — 20%, клапанный стеноз ЛА — 30%, ОАП — 20%. Чаще определялись ВПС+МАРС — 70% случаев: с ФОО — 42,9%, ДХЛЖ — 14,3%, ПМК 1–2 ст. — 28,6%, КЛФ — 14,3%. Выводы. НСРП у детей с СРРЖ встречаются часто, с преобладанием случаев нотопных нарушений и наличием внутрижелудочковых блокад. У этих детей в подавляющем числе случаев встречаются проявления синдрома ДСТ сердца, чаще ДХЛЖ. Полученные данные позволяют отнести СРРЖ к состояниям, ассоциированным с синдромом ДСТ сердца.

НАРУШЕНИЯ РИТМА, ПРОВОДИМОСТИ, СИНДРОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМ СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО QT (LQTS)

Дмитрачков В.В.¹, Дмитричкова О.В.², Самохвал О.В.¹, Юшко В.Д.¹

¹Белорусский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный медицинский колледж г. Минск, Беларусь

Цели: определить частоту и характер: дисплазии соединительной ткани сердца (ДСТС), нарушений сердечного ритма и проводимости (НСРП) у детей с LQTS; зависимость характера нарушения ритма и степени нарушения проводимости от наличия и особенностей малых аномалий развития сердца (МАРС).

Материал и методы. Группа наблюдения (ГН) — 212 детей и подростков с приобретенным LQTS (безсинкопальная форма) в возрасте 2–17 лет (ГН). Контрольная группа (КГ) — 40 здоровых детей. Проводилось ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, по показаниям УЗИ сердца.

Обсуждение результатов. В ГН выделены 2 подгруппы: п/гр.1 — с LQTS на фоне острых заболеваний (ОРИ, о. бронхит, пневмония, о. аллергические реакции, медотравления) — 111 детей (52,4%), и п/гр.2 — LQTS на фоне хронической патологии (нервно-психические заболевания, СВД, патология ЖКТ, бронхиальная

астма, атопический дерматит) — 101 пациент (47,6%). Большая часть патологии в п/гр.2 — психосоматические — 55,6%, и нервно-психические (28,7%) заболевания; в п/гр.1 — ОРИ, о. бронхит, пневмония — 77,5%. В ГН чаще встречались аритмии, обусловленные нарушением автоматизма синусового узла (НАСУ) — у 72,2%: нестабильный синусовый ритм (НСР) у 58,8%, синусовая тахи- (20,9%) и брадикардия (12,4%), нестабильный правопредсердный (НППР) — 4,6%, миграция источника ритма в пределах предсердий у 12,4% детей. СРРЖ 23,1%, блокады 27,4% (в/желудочковые — 89,7%, а-вентрикулярные — 19%), экстрасистолия — 4,2% (суправентрикулярная — 77,8%), укороченный PQ — 2,4%, синдром WPW 0,5%. Выявленные тенденции сохранялись у детей с LQTS+МАРС. В ГК НСРП выявлены у 12,5%: обусловленные НАСУ у 60% детей: НСР 60%, НППР 20%. СРРЖ — 20%, укороченный PQ — 5%, неполная блокада правой ножки п. Гиса — 60%. УЗИ сердца проведено 28,8% детей ГН: проявления ДСТС обнаружены у 85,2%. Ср. число проявлений ДСТ на 1 ребенка — 1,53. У детей с LQTS+ДСТС, преобладали МАРС — 96,2%: ДХЛЖ — 78% (56,4% — изолированные); ПМК — у 24%; ФОО 16%. ВПС у 5,8% (ДМПП); ВПС+МАРС — у 6,4%.

Выводы: У детей с LQTS часто встречается ДСТС (чаще МАРС, из них чаще — ДХЛЖ). НСРП у детей с LQTS встречаются чаще, чем у здоровых детей (с преобладанием аритмий обусловленных НАСУ; СРРЖ, в/желудочковых блокад). Не получено подтверждения о наличии положительной взаимосвязи между LQTS, степенью и характером нарушения ритма сердца и особенностями МАРС.

ЭХО-КАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Емельянчик Е.Ю., Вольф Н.Г., Кириллова Е.П., Леонтьева М.П., Качанова Т.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны здоровья материнства и детства», г. Красноярск

Цель. Изучить клинические и ЭХО-кардиографические проявления вторичной легочной артериальной гипертензии для определения ведущих клинико-функциональных показателей при наблюдении детей с врожденными пороками сердца.

Материалы и методы: Клинические проявления вторичной легочной артериальной гипертензии II-IV функционального класса оценивались у 32 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет с врожденными пороками сердца. ЭХО-кардиографические показатели включали параметры левых и правых отделов сердца, в том числе скоростные показатели транстрикуспидального кровотока, пиковую систолическую скорость движе-

ния трикуспидального кольца, индекс Тея. Функциональный класс заболевания определялся по результатам теста с 6-минутной ходьбой. Степень легочной гипертензии подтверждалась измерением легочного сосудистого сопротивления при зондировании полостей сердца. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Статистика 6, данные представлены в виде медианы, значений 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий показателей между группами определялась методом Манна-Уитни.

Результаты. Клинические проявления у детей с тяжелой ЛАГ выражались диффузным цианозом кожи и слизистых, ортопноэ, одышкой в покое, болями за грудиной, изменением концевых фаланг пальцев, отеками на ногах. ЭХО-кардиографические проявления у пациентов с тяжелой ЛАГ проявились расширением правых отделов сердца — индекс ПП 23,16 (20;32) мл/м², индекс ПЖ в м-режиме 21,48(17,4;27,13) мл/м², что значительно превысило показатели здоровых детей ($p=0,00$), и достоверно отличалось от пациентов с умеренной легочной гипертензией ($p=0,004$ и $0,019$ соответственно). Функциональные показатели правых отделов сердца у пациентов с тяжелой ЛАГ выявили снижение ФИП ПЖ до 53% (в контрольной группе ФИП ПЖ = 64%, $p=0,00$), $E/A=1,00$ (0,78;1,24) — значительно снижено по сравнению с контролем — 1,79 (1,7;1,9) ($p=0,00$). Многие показатели правых отделов сердца у пациентов с умеренной легочной гипертензией значимо не отличались от контроля, $p<0,05$ выявлено лишь для ФИП ПЖ, индекса Тея. Показатели левых отделов сердца у пациентов с ЛАГ несколько отличались от группы контроля но достоверных различий получено не было ($p>0,05$).

Обсуждение. У пациентов с выраженной легочной артериальной гипертензией имеются яркие клинические проявления заболевания, снижена толерантность к физической нагрузке, что коррелирует со статистически значимыми нарушениями со стороны правых отделов сердца, отражающих расширение правых камер, нарушение функциональных показателей по рестриктивному типу. У пациентов с II функциональным классом нарушение правых отделов сердца носит избирательный характер, а выраженность их отражает умеренный характер легочной гипертензии. Показатели левых отделов сердца не отражают тяжесть состояния пациентов с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца.

Выводы. Структурные и функциональные показатели правых отделов сердца характеризуют ремоделирование миокарда у пациентов с легочной артериальной гипертензией, по выраженности отклонений этих показателей можно судить о прогрессировании легочной гипертензии у пациентов с врожденными пороками сердца.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВТОРИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

Емельянчик Е.Ю., Салмина А.Б., Вольф Н.Г.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого», КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны здоровья материнства и детства», г. Красноярск

Введение. Около половины детей с синдромом Дауна имеют врожденные пороки сердца. При отсутствии своевременной оперативной коррекции врожденного порока сердца с перегрузкой малого круга кровообращения развивается высокая легочная артериальная гипертензия. Изучение особенностей течения легочной артериальной гипертензией у детей с синдромом Дауна позволит улучшить их качество жизни.

Цель исследования. Изучить клинико-лабораторные и функциональные проявления легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках сердца у детей с синдромом Дауна.

Материалы и методы. В исследование включены 8 детей с синдромом Дауна, страдающих врожденными пороками сердца (септальные дефекты, атриовентрикулярная коммуникация, открытый артериальный проток), при которых развился комплекс Эйзенменгера с высокой легочной артериальной гипертензией — среднее давление в легочной артерии по данным ЭХО-кардиографии 85 мм.рт.ст (77; 92). Возраст пациентов от 6 до 17 лет. Умственная отсталость у 3 детей расценена на уровне дебильности, у 4 — на уровне имбецильности и у 1 пациента на уровне идиотии.

Результаты. Все пациенты имеют классические симптомы артериальной гипоксемии в виде акроцианоза кожи и слизистых оболочек, деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол». Сатурация кислорода от 70 до 90% (Ме 82,5), $p < 0.08$, парциальное давление кислорода в капиллярной крови от 33 до 75% (Ме 54.80), $p < 0.05$. Имеется полицитемический синдром с повышением гемоглобина (Ме 166 г/л). Показатели гемостаза отражают повышенный риск развития тромбозов ($p < 0.05$). Все дети отстают в физическом развитии (менее 3 перцентиля). При проведении теста с 6-минутно ходьбой пройденное расстояние составило от 248 до 294 м (Ме 270), что соответствует 2 и 3 функциональным классам. Одышка по-Боргу составила 17 баллов (17.5; 18.5). Исследование гемодинамики малого круга кровообращения по данным ЭХОКГ отражает рестриктивный тип диастолического наполнения правого желудочка с нарушением соотношения скоростных параметров с преобладанием предсердного компонента транстрикуспидального кровотока ($p < 0.05$). При исследовании блеббинга лимфоцитов периферической крови выявлены высокие показатели терминального блеббинга, отражающие нарушение функции эндотелия.

Выводы. Выраженность артериальной гипоксемии у пациентов с синдромом Дауна, страдающих вторичной легочной артериальной гипертензией, гемодинамические нарушения малого круга кровообращения, повышение числа блеббингующих лейкоцитов пери-

ферической крови свидетельствуют о необходимости проведения патогенетической терапии, направленной на стабилизацию функции эндотелия с целью улучшения качества жизни пациентов. Относительно невысокий уровень умственной отсталости (у 3 пациентов на уровне дебильности) позволит этим детям неплохо адаптироваться в социальной среде.

ВНУТРИСЕРДЕЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА В КАТАМНЕЗЕ У ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Игишева Л.Н., Гвоздева А.В., Сизова И.В. Цуканова А.В.

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово
ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово
МБУЗ Детская городская клиническая больница №5, г. Кемерово

Введение. Течение дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) характеризуется преждевременной смертностью и ранней инвалидизацией больных. Нестабильность течения усложняет прогноз и требует непрерывного клинического мониторингирования.

Цель исследования. Изучение клинико-функциональных параметров у детей с ДКМП на фоне непрерывной терапии.

Материалы и методы. Проведена оценка клинических параметров, динамика размеров полостей сердца, систолической функции левого желудочка при динамическом наблюдении 12 пациентов (средний возраст на начало терапии 3,7 лет) с диагнозом дилатационная кардиомиопатия, на комбинированной терапии не менее тремя препаратами. Длительность наблюдения от 3 до 10 лет.

Результаты. В начале заболевания все дети имели признаки НК, выраженную кардиомегалию, размеры полости левого желудочка значительно превышали нормальные показатели на массу. На фоне терапии, как и ожидалось, достигнута клиническая компенсация состояния у большинства пациентов, нормализовались антропометрические показатели. Достоверно увеличился УО в начале терапии 24 ± 1.03 ; в динамике 39 ± 2 . Несмотря на это, размеры полости ЛЖ увеличены относительно нормы: КДР на начало терапии $4.1 [3.5; 4.6]$ ($p < 0.05$), КДР динамика $4.3 [3.8; 4.7]$, ($p < 0.05$). КСР на начало терапии $3.2 [2.8; 3.8]$ ($p < 0.05$), КСР динамика $3.2 [2.8; 3.8]$, ($p < 0.05$). Однако, при анализе показателей относительно площади поверхности тела была получена противоположная тенденция $КДР/Sm^2$ на начало терапии 9.62 ± 4.70 ; динамика 5.73 ± 2.02 ($p < 0.05$). При анализе ИММЛЖ на начало терапии показатель отличался от нормы $105.6 [71.0; 182.3]$ ($p < 0.05$); однако в динамике достоверного отличия от нормы не выявлено: $55.6 [32.0; 91.7]$ ($p = 0.12$). Кроме того отмечена закономерность в длительности процесса дилатации и уменьшении ИММЛЖ значительно ниже нормы, что может служить отправной точкой плохого прогностического течения. Отмечено колебание показателей ИС, у детей со стабильным течением процесса этот по-

казатель приближается к 0,7, на фоне присоединения инфекционного процесса ИС увеличивался в среднем до 0,82. На ухудшение течения процесса оказывали не только инфекционные факторы. В двух случаях при начале посещения детского сада отмечена декомпенсация выражающаяся в уменьшении толерантности к физическим нагрузкам, снижении ФВ, увеличении полостей сердца.

Заключение: Учитывая многогранность факторов оказывающих влияние на течение процесса ДКМП, необходим непрерывный, комплексный, клинко-функциональный мониторинг параметров пациента, который позволит выявить индивидуальные признаки плохого прогностического течения и предотвратить их в последующем.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ

Краева О.А.

ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России,
г. Екатеринбург

Введение. Ремоделирование сердца является гемодинамически невыгодным состоянием и влечет за собой нарушение периферической гемодинамики, что способствует дефициту в обеспечении органов кислородом и питательными веществами и замедлению удаления продуктов метаболизма.

Цель исследования — установить критерии ремоделирования сердца у новорожденных, антенатально развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии.

Материалы и методы. В исследование включены две группы доношенных новорожденных детей: 30 пациентов, развивавшихся в условиях физиологически протекавшей беременности и 30 пациентов, развивавшихся в условиях хронической гипоксии. Всем младенцам проводилось эхокардиографическое исследование (прибор ультразвуковой диагностики PHILIPS HD 15 производства «Филипс Ультрасаунд, Инк.», США, датчиком S8-3) на 7-е сутки жизни. Определяли индекс сферичности левого и правого желудочков сердца, заключающийся в соотношении короткой и длинной оси левой и правой камер.

Результаты: К концу раннего неонатального периода, на 7-е сутки жизни, у 23 детей, антенатально развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии, индекс сферичности левого желудочка составил 0,67 против 0,61 у здоровых новорожденных ($p=0,04$). Индекс сферичности правого желудочка у детей после перенесенной внутриутробной гипоксии составил 0,72 против 0,61 ($p=0,002$) у новорожденных, развивавшихся в условиях физиологически протекавшей беременности. Ударный объем левого желудочка у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и без таковой, достоверно не отличался.

Заключение. Увеличение индекса сферичности свидетельствует об увеличении поперечного размера

камер сердца и растяжении циркулярных волокон. Однако растяжение кардиомиоцитов до максимальной величины не способствует повышению ударного объема левого желудочка и повышению эффективности работы сердца. У детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, при перерастяжении камер сердца не происходит повышения силы сокращения и увеличения объема крови из желудочков в артерии.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ЭЛАСТИЧНОСТЬ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Мэтрэунэ Н.Г., Чебану Н.В., Бикир-Тхоряк Л. И., Кожокарь С. В., Ерохина О. В., Бабий К.В.

Научная лаборатория детской кардиологии,
НИИ Кардиологии Республики Молдова, г. Кишинев

Введение. Тестирование про воспалительных цитокинов и показателей артериальной эластичности позволит улучшить диагностику артериальной гипертензии у детей на доклинических стадиях и совершенствовать методы профилактики заболевания, что будет способствовать уменьшению заболеваемости, смертности и инвалидности среди населения в целом.

Цели исследования. 1. Изучить роль С-реактивного высокочувствительного белка (HS-CRP), и фактора некроза опухоли (ФНО) в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. 2. Определение эластичности сосудов, как маркера эндотелиальной дисфункции, при артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы. Исследование включило 100 пациентов (средний возраст 13,88 лет), разделенные на 2 группы исследования: I группа 50 детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением; II группа 50 детей с нормальным АД, избыточной массой тела и ожирением; контрольная группа 50 детей с нормальным артериальным давлением и весом. Всем пациентам были определены HS-CRP и ФНО, а также индекс эластичности сосудов (C1 и C2) с использованием аппарата HDI/ PulseWave CR-2000 (США).

Результаты. Было выявлено, что значения про воспалительных маркеров были статистически значимо выше в I группе (HS-CRP 3,61 пг / мл ФНО- α 6,15 мг / л), по сравнению со II группой (HS-CRP 2,60 пг / мл ФНО- α 6.35 мг / л). В обеих исследованных группах данные маркеры были значительно выше в сравнении с контрольной группой (HS-CRP 0,23 пг / мл ФНО- α 3.12- мг / л). Оценка полученных данных показала снижение индекса эластичности артерий большого диаметра (C1), у детей с I группы (13,4 мл/мм Hgх10), в сравнении с группой контроля, где C1 составил 15,35 мл/мм Hgх10. Во II группе C1 составил 14,55 мл/мм Hgх10 ($p>0.05$). Индекс эластичности сосудов мелкого диаметра (C2) был 7,2 мл/мм Hgх100 в I группе и 8,58 мл/мм Hgх100 во II группе, в сравнении с груп-

пой контроля $-9,89 \text{ мл/мм Hg} \times 100$. Анализ периферического сосудистого сопротивления, показал значительное снижение данного параметра в I группе ($984,7 \text{ dye} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^5$), по сравнению с контрольной группой ($1141 \text{ dye} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^5$) ($p < 0,01$).

Выводы. Таким образом, было выявлено значительное повышение про воспалительных маркеров у детей с артериальной гипертензией избыточной массой тела и ожирением, что подтверждает роль хронического воспаления в развитии артериальной гипертензии. Показатели эластичность сосудов крупного и мелкого калибра, а так же периферического сопротивления были значительно снижены у детей с артериальной гипертензией и избыточной массой тела по сравнению с контрольной группой, что доказывает наличие эндотелиальных нарушений у данной категории детей.

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ОДИН ИЗ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ АРИТМОГЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Нагорная Н.В., Конопко Н.Н.

Донецкий национальный университет им. М. Горького. ГБУЗ «ГДКБ № 3», г. Тверь

Введение. Согласно данным литературы, у 10–40% пациентов с экстрасистолией (ЭС) тщательное клиническое обследование не позволяет выявить причину возникновения аритмии. Актуальность идиопатической экстрасистолии (ИЭС) определяется тем, что в ряде случаев данный вид аритмии может сопровождается развитием осложнений.

Целью настоящего исследования явилось выявление факторов, которые влияют на развитие аритмогенных осложнений ИЭС у детей.

Материалы и методы: комплексное клиническое обследование проведено 196 пациентам (118 мал., 78 дев.) с ИЭС: анализ жалоб, оценка объективного статуса, общий анализ крови, мочи и др., лабораторное, инструментальное исследование. Изучение динамики клинического течения ИЭС у детей в катамнезе от 6 мес. до 10 лет выявило различное ее течение: благоприятное у 116 чел. (49 дев., 67 мал.) на основании исчезновения ЭС у 14 ($12,1 \pm 3,0\%$) чел. и уменьшения ее количества у 102 ($87,9 \pm 3,0\%$) чел.; неблагоприятное: у 49 чел. (16 дев., 33 мал.) — наличие дилатации полостей сердца у 16 чел. (5 дев., 11 мал.), пароксизмальной тахикардии у 15 чел. (6 дев., 9 мал.), сердечной недостаточности у 11 чел. (3 дев., 8 мал.). У 31 (13 дев., 18 мал.) пациента АО на протяжении периода наблюдения отсутствовали, однако, несмотря на лечение, которое они получали согласно действующим протоколам, позитивная динамика в клинической, электрокардиографической, эхокардиографической характеристике ЭС отсутствовала, что явилось основанием для констатации неопределенного течения заболевания. Для осуществления поставленной цели

был использован нейросетевой метод построения моделей прогнозирования для выявления минимального набора факторных признаков, которые в наибольшей степени влияют на развитие аритмогенных осложнений.

Результаты: нами выявлены различные признаки синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ) у 165 ($84,2 \pm 2,6\%$) детей с ИЭС, что было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у здоровых сверстников (50 чел., $66,7 \pm 5,8\%$). У пациентов с ИЭС в сравнении со здоровыми достоверно чаще ($p < 0,01$) регистрировались: гиперэластичность кожи (56 чел.; $28,6 \pm 3,2$ и 5 чел.; $6,7 \pm 2,5\%$ соответственно), астеническое строение тела (60 чел.; $30,6 \pm 3,3$ и 6 чел.; $8,0 \pm 2,7\%$), гипермобильность суставов (40 чел.; $20,4 \pm 3,9$ и 7 чел.; $9,3 \pm 2,9\%$). Такие признаки, как деформация грудной клетки, плоскостопие выявлены только у пациентов с ИЭС ($17,3 \pm 2,1$ и $14,3 \pm 2,5\%$). У детей с осложнениями ($40,8 \pm 7,0\%$), и неопределенным ($57,9 \pm 11,3\%$) течением максимальная степень СНДСТ регистрировалась достоверно чаще ($p < 0,01$) в сравнении с благоприятным ($14,4 \pm 3,6\%$). Обращало внимание, что у всех детей с неблагоприятным течением регистрировались аберрантные хорды (АХ) в ЛЖ, в то время, как при благоприятном — только в $24,1 \pm 4,0\%$, при неопределенном — в $32,3 \pm 5,4\%$. Кроме того, множественные АХ в ЛЖ у детей с благоприятным течением отсутствовали в отличие от пациентов с неопределенным ($19,4 \pm 4,3\%$) и неблагоприятным ($28,6 \pm 5,0\%$) течением. Установлено, что в наибольшей степени риск развития осложнений ИЭС определяют 17 признаков, в том числе наличие множественных АХ в ЛЖ и высокая степень дисплазии соединительной ткани.

Выводы. Полученные данные подтверждают значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани как одного из значимых факторов в прогнозе развития аритмогенных осложнений ИЭС у детей.

ЗНАЧЕНИЕ ДЕЗАДАПТАЦИИ ИНТЕРВАЛА QT ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В ОРТОСТАЗЕ И ПОСЛЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT У ДЕТЕЙ

Подшивалова О.Ю., Школьников М.А.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Первичный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — тяжелая наследственная каналопатия с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий. Этот синдром является одной из основных причин внезапной сердечной смерти в молодом возрасте, при этом, даже в развитых странах диагностика синдрома сопряжена с трудностями, так как до 36% случаев протекают на фоне неочевидного удлинения интервала QT в покое. Оценка интервала QT по данным электрокардиограммы (ЭКГ) в различных функциональных состояниях привлекает все большее внима-

ние с точки зрения выявления больных с клинически стертыми формами.

Цель исследования — определение вероятности наличия первичного СУИQT у детей с дезадаптацией интервала QT к частоте сердечных сокращений (нарушение сокращения интервала QT с парадоксальным удлинением скорректированного интервала QT (QTc) более 450 мс).

Материалы и методы: в исследование включено 10 детей со значениями интервала QTc до 450 мс на стандартной ЭКГ покоя, то есть не имеющие однозначно интерпретируемого удлинения QT, но имеющих нарушение адаптации интервала QT к ЧСС в ортоположении. Средний возраст 12 лет, из 10 — четверо мальчики. Две девочки имели синкопальные состояния (при пробуждении и во время физической нагрузки), которые не были интерпретированы как кардиогенные. У остальных обследованных клинических симптомов не отмечалось. У всех были исключены вторичные причины удлинения интервала QT и проведено кардиологическое обследование: ЭКГ в различных функциональных состояниях (лежа и стоя, после минимальной физической нагрузки), холтеровское мониторирование (ХМ), стресс-тест (тредмил), эхокардиография, а также молекулярно-генетическое исследование на выявление мутаций в 15 генах (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANKB, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CACNA1C, CA3, SCN4B, AKAP9, SNTA, KCNJ5, CALM, CALM2), наиболее часто ассоциированных с СУИQT.

Результаты: средние значения интервалов QT (QTc) по данным ЭКГ составили: в клиноположении 377 ± 6 мс (426 ± 15 мс), в ортоположении 353 ± 23 мс (440 ± 18 мс) и регистрировались на уровне пороговых значений (90-98 перцентилей). После физической нагрузки у 4 детей интервал QTc укорачивался, у 6 удлинялся до 462-498 мс, средние значения интервалов QT (QTc) 333 ± 25 мс (459 ± 29 мс). Значения средних интервалов QT (QTc) по данным ХМ 413 ± 24 мс (449 ± 6 мс). При выполнении стресс-теста показатели интервала QTc во время претеста составили 420 ± 29 мс, на максимуме нагрузки — 426 ± 15 мс и на четвертой минуте восстановления — 443 ± 15 мс. При этом у 3 детей интервал QTc удлинялся, у 7 укорачивался. По результатам молекулярно-генетического исследования у 7 из 10 детей (70%) выявлены мутации в генах в гетерозиготном состоянии: в KCNQ1 — 1, в KCNH2 — 3, в SCN5A — 1, в ANKB — 2. У двух детей с синкопальными состояниями определены мутации в генах KCNH2 и ANKB.

Выводы: выявление дезадаптации интервала QT по данным ЭКГ у детей является важным тестом, который позволяет заподозрить наличие генетической патологии сердечных каналов особенно у лиц с пограничными значениями интервала QT на стандартной ЭКГ. Проведение комплексного обследования, включая молекулярно-генетическое, у таких детей способствует ранней доклинической диагностике первичного СУИQT.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ У ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОМАТИЧЕСКОГО ТИПА РАЗВИТИЯ.

Савицько А. А., Гончаров С. Г.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Введение. Для детей подросткового возраста характерны бурные темпы роста и развития, определяющие повышенные требования к функционированию различных органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой.

Цель исследования: изучение особенностей формирования сердечно-сосудистой системы здоровых подростков (12-17 лет), с учетом возраста, пола, особенностей соматического развития.

Материалы и методы. Проведено клиническое обследование 225 подростков 12-17 лет. Из них мальчиков было 125 (56 %), девочек — 100 (44%). По методике Дорохова Р.Н. проводили соматотипирование. Всем подросткам была проведена эхокардиография по стандартной методике с учетом рекомендаций ВНОК. Результаты. Удельный вес гиперкинетического типа гемодинамики у мальчиков снижался с 50,0% в 12 лет до 14,3% в 16 лет, а эукинетический тип гемодинамики у мальчиков — увеличивался с 37,5% в 12 лет до 53,6% в 15 лет. Доля гипокинетического типа гемодинамики с возрастом имела тенденцию к увеличению, достигая максимума (68,2%) в 17 лет. Гиперкинетический тип гемодинамики преобладал у девочек 12 лет (67,%). У девочек 14 и 17 лет чаще регистрировался эукинетический тип гемодинамики 76,5% и 73,7% соответственно. Гипокинетический тип гемодинамики чаще выявлялся у девочек в 15 лет (47,1%). У мальчиков с мезосомным соматотипом (MeC) гипокинетический тип и эукинетический типы гемодинамики регистрировались в 43,0 % и 46,0% соответственно. У мальчиков с макросомным соматическим типом (MaC) преобладал гипокинетический тип гемодинамики (62,0%). Эукинетический тип гемодинамики чаще достоверно чаще (61,0%) встречался у мальчиков с микромезосомным соматическим типом (МиMeC). У девочек с MeC и MeMaC преобладал эукинетический вариант гемодинамики: 70,0% и 83,0% соответственно, а гиперкинетический тип гемодинамики чаще регистрировался у девочек с МиC (75,0%).

Заключение. Данные исследования указывают на разнонаправленность темпов роста и развития сомы и кардиоваскулярных структур у подростков, что необходимо учитывать при проведении диспансеризации и разработке персонализированных превентивных мероприятий в этом периоде онтогенеза.

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Цигельникова Л. В., Цой Е. Г., Игишева Л. Н.

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, Кемерово, МБУЗ Детская городская клиническая больница №5 г. Кемерово, НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово

Введение. Важным этапом терапии сердечной недостаточности (СН) при ВПС у детей является оценка и коррекция нутритивного статуса. Динамическое наблюдение за его параметрами позволяет оценить результат и качество проводимой нутритивной поддержки.

Цель исследования — изучение нутритивного статуса новорожденных детей с врожденными пороками сердца с разной степенью сердечной недостаточности (СН). Материалы и методы. Обследованы 83 ребенка с ВПС первого месяца жизни. При сравнении массы — ростовых показателей у детей с ВПС с различной степенью СН отличий не выявили. У детей с СН имело место достоверно более низкое содержание килокалорий в питании в 10 и 20 дней жизни ($p=0,01$ и $0,04$, соответственно). Калорийность питания в группе детей при отсутствии СН в 10 дней составила 115 ккал (от 100 до 160 ккал), в 20 дней — 137 ккал (от 73 до 160 ккал). При тяжелой СН калорийность питания в 10 дней составила 89,5 ккал (от 41 до 121 ккал), в 20 дней 120 ккал (от 67 до 141 ккал). При этом содержание белка в питании, общий белок, альбумин плазмы крови, уровень лимфоцитов у детей без СН и тяжелой СН достоверно не отличались. При сравнении групп детей с различной степенью СН достоверные различия выявлены по уровню мочевины крови в 10 дней жизни ($p=0,0006$). У детей без СН уровень мочевины в плазме крови в 10 дней жизни составил ($Me (min-max)$) 2,12 ммоль/л (от 1,02 ммоль/л до 5,58 ммоль/л), средние значения ($M \pm m$) $2,61 \pm 1,4$ ммоль/л. При СН 2Б — 5,8 ммоль/л (от 2,02 ммоль/л до 15,19 ммоль/л), ($M \pm m = 6,9 \pm 4,4$ ммоль/л). Более высокий уровень мочевины крови у детей с СН 2Б (тяжелой) по сравнению с группой без СН можно трактовать как повышение процессов катаболизма белка у детей с тяжелой СН в условиях недостаточного обеспечения небелковыми калориями.

Заключение. Оценить качество нутритивной поддержки у новорожденных детей по антропометрическим данным, уровню общего белка, альбумина крови, уровню лимфоцитов не представляется возможным. У новорожденных детей с ВПС, осложнившимся СН, преобладают процессы катаболизма белка, имеется недостаточное потребление калорий в питании, что в дальнейшем может привести к развитию белково-энергетической недостаточности. Ранним индикатором этих процессов может служить уровень мочевины сыворотки крови в 10 дней жизни.

ОТКЛОНЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО — СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ВЫЯВЛЕННЫЕ У ДЕТЕЙ Г. БЛАГОВЕЩЕНСКА С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Шамраева В.В., Фомина В.В., Галактионова С.М.

ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Благовещенск

Введение. Ожирение у детей и подростков является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Научно доказано, у детей с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще встречается патология со стороны сердечно — сосудистой системы, чем у детей с нормальной массой тела.

Цель исследования — выявление особенностей изменений сердечно-сосудистой системы у детей с избыточной массой тела и ожирением в городе Благовещенске.

Материалы и методы. В исследование включены 105 детей с избыточной массой тела и ожирением. В I группу наблюдения вошли дети с избыточной массой тела: 60 человек от 5 до 17 лет ($16,75 \pm 0,4$ лет). II группу наблюдения составили дети, страдающие ожирением I степени тяжести: 45 детей в возрасте от 5 до 17 лет ($9,21 \pm 1,5$ лет). Для оценки индекса Кетле использовали Российские рекомендации «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте», рекомендованные Ассоциацией детских кардиологов, Москва 2012. Для оценки изменений со стороны сердечно-сосудистой системы использовались данные осмотра, оценки вегетативного статуса, ЭКГ, суточного холтеровского мониторирования, данные мониторинга артериального давления, КИГ, УЗИ сердца с доплерометрией. Из исследования исключены дети с пороками сердечно-сосудистой системы и патологическими изменениями щитовидной железы. Обработка данных проводилась с помощью программы «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0».

Результаты исследования. По данным мониторинга артериального давления артериальная гипертензия встречается у 1 ребенка (1,7%) с избыточной массой тела и у 14 (31,1%) детей с ожирением I степени (максимальный уровень АД $180/110$ мм рт. ст.), ($p<0,01$). В I группе отклонения на ЭКГ не выявлены только у троих детей (18%). У 82% больных регистрировались различные нарушения ритма и проводимости, в виде: экстрасистолии (20%), нарушения внутрижелудочковой проводимости — полные и неполные блокады ножек пучка Гиса (35%), замедление проведения по правой ножке пучка Гиса (15%), ранняя реполяризация предсердий (30%). Во II группе отклонения на ЭКГ не выявлены только у одного ребенка (2,2%). У остальных 97,3% больных регистрировались различные нарушения ритма и проводимости, в виде синусовой аритмии (2,2%), брадикардии (20%); нарушений внутрижелудочковой проводимости — полные и неполные блокады ножек пучка Гиса (24,4%), замедления проведения по правой ножке пучка Гиса (35,6%), ранней реполяризации предсердий (35,6%). При сравнении групп мы видим, что во II группе процент ЭКГ без патологических отклонений значительно выше, чем в I группе, ($p<0,05$).

По данным кардиоинтервалографии, по данным осмотра у 30 детей (50%) с избыточной массой тела выявлена вегетососудистая дистония, а у детей с ожирением I степени у 27 детей (60%).

При этом в I группе преобладает симпатикотониче-

ский тип вегетативной дисфункции, а во 2 группе преобладает смешанный тип ВСД.

Заключение. У детей с избыточной массой тела и ожирением 1 степени наиболее часто среди патологических отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются вегетативные дисфункции, нарушение процессов реполяризации и проводимости. По мере увеличения массы тела указанные отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы неуклонно прогрессируют. У детей с ожирением 1 ст. в 31,1% случаев наблюдается синдром артериальной гипертензии. Все дети с избыточной массой тела, тем более с ожирением, должны проходить полное кардиологическое обследование (в том числе УЗИ сердца и мониторинг артериального давления) с целью раннего выявления и лечения выявленных нарушений.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Яцышина Д.В., Цой Е.Г., Лылова Н.Н., Ляхман А.С.

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, Кемерово
ГБУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л.А. Решетовой», г. Кемерово

Введение. Глубоконедоношенные младенцы составляют группу высокого риска по заболеваемости и смертности. Усугубляет тяжесть состояния недоношенных детей функционирование артериального протока (ФАП) с шунтированием крови из аорты в легочную артерию.

Цель исследования — изучение особенности гемодинамики у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) с ФАП и влияние ПОН на его гемодинамическую значимость.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 25 недоношенных детей с ЭНМТ 1 месяца жизни на базе неонатологических отделений ГБУЗ КО «ОКПЦ

им. Л. А. Решетовой» в 2013–2014г. Гестационный возраст детей составил от 24 до 32 недель, вес 560–990 г. Были проанализированы клиничко-anamnestические и антропометрические данные, параметры эхокардиографии, респираторной поддержки, кислотно-основного состояния, гемограммы, проведена оценка ПОН по шкале SOFA, адаптированной к периоду новорожденности. Выделены группы: 1 группа — 7 детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком (ГЗФАП) и 2-я группа — 18 детей, имеющие ФАП без нарушений гемодинамического статуса.

Результаты. В результате исследования выявлено, что у детей с ГЗФАП чаще развивалась ПОН ($14,3 \pm 4,5$ баллов, $p=0,014$) по сравнению с детьми 2-й группы ($7,5 \pm 0,5$ баллов) как в возрасте 2 суток жизни, так и в возрасте 4-х суток ($8,9 \pm 0,5$ баллов в 1-й группе, $6,5 \pm 0,4$ баллов во 2-й группе, $p=0,036$). Это позволило нам предположить, что развитие ПОН у детей с ЭНМТ поддерживает ГЗФАП. У детей с ГЗФАП с 4-х суток жизни чаще выявляли больший диаметр протока ($3,5 \pm 0,5$ мм, $p=0,014$), повышенную диастолическую скорость кровотока в ЛА ($28,4 \pm 6,1$ см/сек, $p=0,014$) и повышенную ФВ ($89,9 \pm 1,4$ %, $p=0,027$). Это свидетельствует о перегрузке малого круга и гиперкинетическом типе кровообращения. После 7 суток жизни группы различались по уровню лейкоцитов: у детей с ГЗФАП лейкоцитоз более выражен ($29,3 \pm 5,6$ 10^9 /л, $p=0,036$), в сравнении с детьми 2-й группы ($18,5 \pm 3,4$ 10^9 /л) что характеризует текущий инфекционный процесс. Это позволило предположить, что ГЗФАП поддерживалась текущей инфекцией.

Заключение. У недоношенных новорожденных с ЭНМТ гемодинамическая значимость ФАП обусловлена критериями ПОН и течением инфекционного процесса, что сопровождается перегрузкой малого круга и гиперкинетическим типом кровообращения и нарушает постнатальную адаптацию сердечно-сосудистой и респираторной систем.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

ТЕЗИСЫ

MOLECULAR CYTOGENETIC CHARACTERISTICS OF 24 VARIANT PHILADELPHIA TRANSLOCATIONS IN SYRIAN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS: A CLOSER LOOK ON THE DERIVATIVE CHROMOSOMES 9

Al Achkar W.¹, Moassass F.¹, Almedani S.¹, Liehr T.², Wafa A.¹

¹Human Genetics Division, Department of Molecular Biology and Biotechnology, Atomic Energy Commission, Damascus, Syria

²Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

Variant Philadelphia (Ph) chromosome translocations (vPhs) have been reported in 5–10% of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Such vPhs may involve one or more chromosomes in addition to 9 and 22. vPhs are thought to be generated by two different mechanisms, one-step and two-step rearrangements, as revealed by fluorescence in situ hybridization (FISH). However studies on the prognosis of these vPhs led to conflicting results. In addition, deletions in the derivative chromosome 9 [der(9)] are reported more frequently among vPh cases than in non-vPh. We analyzed all vPhs cases which presented at diagno-

sis and were identified in our laboratory between the years 2000 and 2015. Of 458 CML cases 24 patients (5.2%) exhibited vPhs with overall 29 different breakpoints; the most frequent repeated breakpoint was 16p11.2, and chromosome 12 was the most frequently involved in our vPhs cases. The majority of the cases were simple translocations (75%) and 25% of these cases were complex translocations. Deletions in 9q34 on the der(9) were observed in four of the 22 vPh cases (18.1%), which was not associated with a lower rate of *ABL1* or *BCR* deletion status compared to the average of ~40% reported in the literature. Mainly vPhs cases revealed a one-step mechanism of translocation formation (22 of 24 vPhs cases, 91.6%), despite one case exhibiting most likely a two-step mechanism, and only one case was due to a complex multi-step mechanism.

INFLUENCE OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE (GSTT1 AND GSTM1) GENE POLYMORPHISM ON IMATINIB FAILURE IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS

Al Achkar W.¹, Moassass F.¹, Aroutiounian R.², Harutyunyan T.², Liehr T.³, Wafa A.¹

¹Human Genetics Division, Department of Molecular Biology and Biotechnology, Atomic Energy Commission of Syria, Damascus, Syria

²Department of Genetics and Cytology, Yerevan State University, Yerevan, Armenia

³Institute of Human Genetics, Jena University Hospital, Jena, Germany

Chronic myeloid leukemia (CML) is genetically characterized by the occurrence of a reciprocal translocation t(9;22)(q34;q11), resulting in a *BCR/ABL1* gene fusion on the derivative chromosome 22, i.e. the Philadelphia (Ph) chromosome. Imatinib (IM) is a chemically designed drug which blocks *BCR/ABL1* tyrosine kinase activity and is successfully used in CML patients. However, some CML patients fail to reach adequate hematologic, cytogenetic and molecular responses or develop resistance to IM treatment. It has been reported that mutations or amplification of *BCR-ABL1* kinase domain or variation in the bioavailability of IM may be linked to inherited genetic differences of enzymes involved in IM metabolism and thus those could explain interindividual differences in treatment outcome. Glutathione S-transferases (GSTs) are phase II xenobiotic metabolizing enzymes known to be involved in the detoxification of carcinogens and anticancer drugs. Individual genetic variation expressed as inherited polymorphisms of *GSTT1* and *GSTM1* may lead to complete loss of enzyme activity; this could expose subjects to develop cancer and/or to induce drug resistance. Here we assessed the role of such GSTs in relation to IM treatment outcome in 96 Syrian CML patients. Interestingly, patients carrying *GSTT1* and *GSTM1* deletions did not suffer from failed IM treatment more frequently than those having the genes not-deleted ($P = 0.271$). However, patients with *GSTT1* and/or *GSTM1* deletion developed more likely only minimal cytogenetic response and IM treatment was more likely to fail ($P = 0.001$). Also, the

same effect was present in patients with deletion of both copies of *GSTT1* ($P = 0.009$). On the other hand However, 5/8 patients with minimal cytogenetic response developed clonal cytogenetic evolution; four of those who had homozygous deletion of *GSTT1*. *GSTT1* gene presence or absence had no influence on the cytogenetic responses in the studied CML patients ($P = 0.279$). Cytogenetic response and *GSTT1* and/or *GSTM1* gene loss are therefore important determinants of IM failure in CML. Screening for *GSTT1* and *GSTM1* gene deletions at time of diagnosis may identify patients who may be better treated by an alternative therapy.

BIRC3 ALTERATIONS IN CHRONIC AND B-CELL ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS

Alhourani E.¹, Othman Moneeb A.K.², Melo J.B.^{2,3}, Carreira I.M.^{2,3}, Grygalewicz B.⁴, Vujić D.^{5,6}, Zecević Z.⁶, Joksić G.⁷, Glaser A.¹, Pohle B.¹, Schlie C.¹, Hauke S.⁸, Liehr T.¹

¹Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

²Laboratory of Cytogenetics and Genomics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

³CIMAGO, Centro de Investiga çãoem, Meio Ambiente, Genéticae Oncobiologia, Coimbra, Portugal

⁴Cytogenetic Laboratory, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute, Warsaw, Poland

⁵University of Belgrade Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

⁶Mother and Child Health Care Institution of Serbia "Dr. Vukan Cupic", Belgrade, Serbia

⁷Vinca Institute of Nuclear Sciences, Belgrade, Serbia

⁸ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Germany

Deletions within the long arm of chromosome 11, subbands q22 to q23 are considered to be among the most common chromosomal aberrations in chronic lymphocytic leukemia (CLL). They are associated with a poor outcome. Besides the *ATM* also the *BIRC3* gene is located in this region. The latter is a negative regulator of the non-canonical NF- κ B protein. Moreover, *BIRC3* disruption is known to be restricted to CLL fludarabine refractory patients. The aim of this study was to determine the frequency of copy number changes of *BIRC3* gene and to align with two known negative predictors of CLL-outcome, i.e. *ATM* and *TP53* deletions. Besides, the yet suggested specificity of *BIRC3* alterations to CLL patients (117 patients were included in this study) *BIRC3* copy numbers were also studied in 45 B-cell acute lymphocytic leukemia (B-ALL) patients. A commercially available multiplex ligation dependent probe amplification probe set was applied, which includes 4 probes for detection of *TP53*, and 4 others for *ATM* gene region. Interphase-directed fluorescence in situ hybridization was done applying commercially available probes for *BIRC3*, *ATM*, and *TP53*. High resolution array-comparative genomic hybridization was applied for selected cases. Genetic abnormalities of *BIRC3* were detected in 23/117 (~20%) CLL and also in 2/45 (~4%) B-ALL cases. Over-

all 20 CLL and one B-ALL case showed *BIRC3* deletion, and three CLL and one B-ALL case *BIRC3* duplication. All cases with *ATM* deletion went together with deletion in *BIRC3*. Only two CLL cases showed deletion in *BIRC3*, *ATM*, and *TP53* simultaneously. Obviously both, deletion and duplication of *BIRC3* can be observed rarely in B-ALL. Also *BIRC3* duplication can be found in CLL and the prognostic meaning has to be determined in future. The likelihood that *TP53* deletions go together with *BIRC3* and/or *ATM* aberrations is quite low. However, as *ATM*-deletion can, but must not go together with *BIRC3*-deletions, both regions should be tested both in future CLL-diagnostics to draw correct treatment decisions, namely the treatment with or without fludarabine. Supported in parts by KAAD (fellowship to EA), DAAD (fellowship to MAKÖ; PROBRAL 57054562 to TL; universitypartnership program of FSU Jena to TL).

CLINICAL AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF A PATIENT WITH A 2Q22.3 TO 2Q24.1 DELETION

Babameto-Laku A.¹, Mokini V.¹, Roko D.¹, Angioni A.², Mingarelli R.², Liehr T.³, Dallapiccola B.²

¹Service of Medical Genetics, University Hospital "Mother Teresa", Faculty of Medicine, Tirana, Albania

²Direzione Scientifica IRCCS-Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

³Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

Most of the previously reported cases with interstitial deletion in the long arm of a chromosome 2 have been detected by banding cytogenetic techniques, showing poor breakpoint characterization. Applying array-based comparative genomic hybridization (array-CGH), the detection rate of submicroscopic chromosomal abnormalities improved considerably. Here we report an Albanian boy, five years old, with mental retardation, hypotonia, dysmorphic features and hand/foot abnormalities. A complex cryptic rearrangement of chromosome 2 including a small deletion 547 kb in size (arr[GRCh37/hg19] 2p12(75,145,737-75,692,546)x1), that overlaps with a copy-number variant region and a deletion of 9.4 Mb (arr[GRCh37/hg19] 2q22.3q24.1(145,809,240-155,187,403)x1) were identified by array-CGH. Region 2q22.3 to 2q24.1 encompassed the genes *MBD5* and *EPC2*. Interestingly, haploinsufficiency of *MBD5* is known to be associated with microcephaly, intellectual disabilities, severe speech impairment, and seizures, as also seen in the present patient. Furthermore, the present case shares some clinical features with previously reported carriers of deletions within the chromosomal region 2q22 to 2q24.

The present case provides further evidence for a contiguous gene syndrome located in 2q23q24. It adds new information on the potentially critical region, involved genes and clinical features. Even though the ~500bp deletion in 2p12 just seems to be a copy number variant, according to the 'two-hit-model', an influence of such "copy number variants" cannot be completely neglected and suggest other studies.

INFLUENCE OF AFLATOXIN B1 ON COPY NUMBER VARIANTS IN HUMAN LEUKOCYTES IN VITRO

Harutyunyan T.¹, Hovhannisyan G.¹, Babayan N.^{1,2}, Othman Moneeb A.K.³, Liehr T.³, Aroutiounian R.¹

¹Department of Genetics and Cytology, Yerevan State University, Yerevan, Armenia

²Institute of Molecular Biology, National Academy of Sciences, Yerevan, Armenia

³Institute of Human Genetics, Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Jena, Germany

Aflatoxin B1 (AFB1) is a mycotoxin produced by *Aspergillus* spec. The latter are worldwide contaminants of food with mutagenic and carcinogenic activities in animals and humans. AFB1 was shown to have deleterious effects on metabolism of eukaryotes in many model systems, including the ability to inhibit DNA replication. An agent that disturbs DNA replication may also have the potential to induce de novo DNA copy number variations (CNVs). Blood samples of three clinically healthy carriers were treated in vitro with AFB1 and chromosome preparations were subjected to parental origin determination fluorescence in situ hybridization (pod-FISH). Probes able to visualize CNVs in 8p21.2 and 15q11.2 were applied. In this setting here for the first time an influence of AFB1 on molecular-cytogenetically detectable CNVs could be shown. The obtained results indicate that: (i) pod-FISH is a single cell directed, sensitive and suitable method for the analysis of mutagen induced CNVs, (ii) AFB1 has the potential to induce in vitro instability of known CNVs in human leukocytes. This research was supported by MES BMBF (grant number 12GE-004) and partially by State Committee of Science of RA (grant number 14A-1f16).

PARENTAL ORIGIN OF MULTIPLE SMALL SUPERNUMERARY MARKER CHROMOSOMES: EVIDENCE FROM A RARE PRENATAL AND POSTNATAL CASE

Hochstenbach R.¹, Nowakowska B.², Volleth M.³, Ummels A.¹, Kutkowska-Kaźmierczak A.², Obersztyn E.², Ziemkiewicz K.², Schanze D.³, Zenker M.³, Muschk P.³, Schanze I.³, Gerloff C.⁴, Poot M.¹, Liehr T.⁵

¹Department of Medical Genetics, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands

²Department of Medical Genetics, Institute of the Mother and Child, ul. Kasprzaka, Warsaw, Poland

³Department of Human Genetics, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

⁴Universitätsfrauenklinik, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, Germany

⁵Universitätsklinikum Jena, Institut für Humangenetik, Jena, Germany

We present two novel cases with different combinations of de novo multiple supernumerary marker chromosomes (sSMCs), each derived from a different chromosome. We determined the gene content, contribution to the clinical phenotype and parental origin of the sSMCs using karyotyping, fluorescence in situ hybridization, and oligonucle-

otide and SNP arrays. In the prenatal case we found mosaicism for an sSMC(4), sSMC(6), sSMC(9), sSMC(14) and sSMC(22), while the postnatal case had an sSMC(4), sSMC(8) and sSMC(11). SNP markers indicated that sSMC(4) resulted from a maternal meiosis II error in the prenatal case and SNP-marker-segregation was consistent with maternal meiosis I error of sSMC(8) in the postnatal case. In the latter, a boy with developmental/psychomotor delay, autism, hyperactivity, speech delay and hypotonia, the sSMC(8) was present at the highest frequency in blood and the only mitotically stable sSMC in cultured lymphoblastoid B-cell lines. By comparison with other patients with corresponding duplication a minimal region of overlap was identified, with *CHRNA3* and *CHRNA6* as dosage-sensitive candidate genes for the phenotype. These genes encode subunits of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). We propose that overproduction of these subunits leads to perturbed component stoichiometries with dominant negative effects on the function of nAChRs, as it was shown by others *in vitro*. With the limitation that in each case only one sSMC could be studied, our findings demonstrate that different meiotic errors lead to multiple sSMCs. Age-related aneuploidy in female meiosis can be a reason here and predivision-sister-chromatid-separation during meiosis I or II, or both seem to generate multiple sSMCs. Part of this research was supported by the Else Kröner-Fresenius-Stiftung (2011_A42).

GENE EXPRESSION PROFILING OF MULTIDRUG RESISTANT CEM/ADR-5000 AND SENSITIVE CCRF-CEM LEUKEMIA CELLS TO SHED LIGHT ON DRUG RESISTANCE MECHANISMS OF TUMORS

Kadioglu O.¹, Cao J.¹, Kosyakova N.², Mrasek K.², Liehr T.², Efferth T.¹

¹Department of Pharmaceutical Biology, Institute of Pharmacy and Biochemistry, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany

²Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

In order to evaluate differential gene expression profiles, chromosomal alterations and aberrations, multidrug resistant CEM/ADR5000 and sensitive CCRF-CEM leukemia cells were analyzed by RNA sequencing, multicolor fluorescence in situ hybridization (mFISH) and array-comparative genomic hybridization (array-CGH). The gene expression profiles of those leukemia cell lines have not been described well so far and in this study we identified differential gene expression profile of multidrug-resistant (CEM/ADR5000) and sensitive (CCRF-CEM) leukemia cell lines via RNA-sequencing (Illumina HiSeq 2000). Deregulated genes were identified by using the reads per kilobase of exon model per million mapped reads (RPKM) values and they were subjected to downstream pathway and network analysis using Ingenuity Software. Many ATP-binding cassette transporters (ABC) transporters were observed to be deregulated in CEM/ADR5000 cells and deeper analysis showed that pathways and networks linked with multidrug resistance and carcinogenesis were influenced in CEM/ADR5000 cells.

Chromosomal aberrations, translocations, amplifications and deletions were detected by mFISH and array-CGH analyses. The later results were used to validate the RNA-sequencing results. In addition to deletion at chromosome 8, translocation between chromosome 8 and 9 and trisomy at chromosome 20 observed in CCRF-CEM cell line, translocations between chromosomes 3 and 10, 10 and 16, 7 and 18, 9 and 22 and 5, 18 and 21, and loss of one X-chromosome were observed in the CEM/ADR5000 cell line. Aberrations were detected within 3q27.1 in CEM/ADR5000 causing slight down-regulation in expression of *ABCC5*, *ABCF3*, and within Xq28 causing slight down-regulation in expression of *ABCD1*. ABCB1, being the critical protein playing role in multidrug resistance, was observed in RNA-seq analyses to be 400-fold up-regulated as a result of an amplification in 7q21.12 observed in array-CGH analyses. This study showed that genomic rearrangements changed gene expression in CEM/ADR5000. Several genes involved in rearrangements were linked to multidrug resistance and carcinogenesis characterizing CEM/ADR5000 cells.

X-LINKED INTELLECTUAL DISABILITY-RELATED GENES DISRUPTED BY BALANCED X-AUTOSOME TRANSLOCATIONS

Moysés-Oliveira M.¹, Guilherme R.S.^{1,4}, Meloni V.A.¹, Di B.A.¹, de Melo C.B.², Bragagnolo S.¹, Moretti-Ferreira D.³, Kosyakova N.⁴, Liehr T.⁴, Carvalheira G.M.¹, Melaragno M. I.¹

¹Genetics Division, Department of Morphology and Genetics, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

²Psychobiology Department, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

³Department of Genetics, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo, São Paulo, Brazil

⁴Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

Detailed molecular characterization of chromosomal rearrangements involving X-chromosome has been a key strategy in identifying X-linked intellectual disability-causing genes. We fine-mapped the breakpoints in four women with balanced X-autosome translocations and variable phenotypes in order to investigate the corresponding genetic contribution to intellectual disability. Three patients presented with cognitive impairment, confirming the association between the disrupted genes (*TSPAN7*-MRX58, *KIAA2022*-MRX98 and *IL1RAPL1*-MRX21/34) and intellectual disability. For *TSPAN7* and *KIAA2022* gene expression analysis showed absence of functional copies in the patient. In the third patient gene expression experiments suggested a fusion transcript *ZNF611-IL1RAPL1* under the control of the *ZNF611* promoter with a *ZNF611* gene disrupted at the autosomal breakpoint. The X-chromosomal breakpoint in the fourth patient, a woman with normal intellectual abilities, revealed disruption of the *ZDHHC15* gene (MRX91). The expression assays did not detect *ZDHHC15* gene expression in the patient, thus questioning the involvement of *ZDH-*

HC15 gene in intellectual impairment. Overall, revealing the disruption of an X-linked intellectual disability-related gene in patients with balanced X-autosome translocation is a useful tool for the better characterization of critical genes for neurodevelopment. This approach might be a valuable resource when applied not only in patients with cognitive impairment, but also in subjects with normal cognition.

A NEW IGH@ GENE REARRANGEMENT ASSOCIATED WITH CDKN2A/B DELETION IN A YOUNG ADULT B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL)

Othman M.A.K.¹, Grygalewicz B.², Pienkowska-Grela B.³, Ejduk A.³, Rincic M.^{1,4}, Melo J.^{5,6}, Carreira I. M.^{5,6}, Meyer B.⁷, Marzena W.⁸, Liehr T.¹

¹Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

²Cytogenetic Laboratory, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute, Warsaw, Poland

³Department of Hematology, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland

⁴Croatian Institute of Brain Research, Zagreb, Croatia

⁵Laboratory of Cytogenetics and Genomics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

⁶CIMAGO, Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia

⁷ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Germany

⁸Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, Holycross Cancer Center, Kielce, Poland

Acquired copy number changes are common in acute leukemia. They are reported as recurrent amplification or deletion and may be indicative for involvement of oncogenes or tumor suppressor genes in the acquired disease and can serve as potential biomarkers for prognosis or even as a target for molecular therapy. Here, we report a gain of copy numbers of 14q13 to 14q32 leading to an *IGH@* locus splitting in a young adult female, present as a yet unreported rearrangement in B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). Low resolution banding cytogenetics at the time of diagnosis revealed a normal karyotype. However, retrospective application of fluorescence in situ hybridization (FISH-) banding, locus specific FISH-probes, as well as multiplex ligation-dependent probe amplification and high resolution array-comparative genomic hybridization revealed previously cryptic aberrations. Overall a karyotype 46,XX,del(9)(p21.3p21.3),der(14)(pter->q32.33::q32.33->q13::q32.33->qter) was determined. The patient was treated according to PALG 5-ALL7-3 protocol and achieved complete remission. These findings indicate that a favorable prognosis is linked to these aberrations under the mentioned treatment. Supported in parts by the DAAD.

HIGH RATES OF SUBMICROSCOPIC ABERRATIONS IN KARYOTYPICALLY NORMAL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Othman M.A.K.¹, Melo J.B.^{2,3}, Carreira I.M.^{2,3}, Rincic M.^{1,4}, Glaser A.¹, Grygalewicz B.⁵, Gruhn B.⁶, Wilhelm K.^{1,6}, Rittscher K.¹, Meyer B.⁷, Macedo S.M.L.^{8,9}, de Jesus Marques S.T.¹⁰, Liehr T.¹

¹Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

²Laboratory of Cytogenetics and Genomics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

³CIMAGO, Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia, Coimbra, Portugal

⁴Croatian Institute of Brain Research, Zagreb, Croatia

⁵Cytogenetic Laboratory, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute, Warsaw, Poland

⁶Department of Pediatrics (Oncology and Hematology), Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Jena, Germany

⁷ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Germany

⁸Cytogenetics Department, Bone Marrow Transplantation Unit, National Cancer Institute, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁹Post Graduation Program in Oncology, National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

¹⁰Pediatric Oncohematology Center, Hospital Oswaldo Cruz/ Pos Graduation Course of the Faculty of Medical Sciences, University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is not a single uniform disease. It consists of several subgroups with different cytogenetic and molecular genetic aberrations, clinical presentations and outcomes. Banding cytogenetics plays a pivotal role in the detection of recurrent chromosomal rearrangements and is the starting point of genetic analysis in ALL, still. Nowadays, molecular (cyto)genetic tools provide substantially to identify previously non-detectable, so-called cryptic chromosomal aberrations in ALL. However, ALL according to banding cytogenetics with normal karyotype — in short cytogenetically normal ALL (CN-ALL) — represent up to ~50% of all new diagnosed ALL cases. The overall goal of this study was to identify and characterize the rate of cryptic alterations in CN-ALL and to rule out if one single routine approach may be sufficient to detect most of the cryptic alterations present. 61 ALL patients with CN-ALL were introduced in this study. All of them underwent high resolution fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis. Also DNA could be extracted from 34 ALL samples. These DNA-samples were studied using a commercially available MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) probe set directed against 37 loci in hematological malignancies and/or array-comparative genomic hybridization (aCGH). Chromosomal aberrations were detected in 21 of 61 samples (~34%) applying FISH approaches: structural abnormalities were present in 15 cases and even numerical ones were identified in 6 cases. Applying molecular approaches copy number alterations (CNAs) were detected in 27/34 samples. Overall, 126 CNAs were identified and only 34 of them were detectable by MLPA (~27%). Loss of CNs was identified in ~80% while gain of CNs was present in ~20% of the 126 CNAs. A maximum of 13 aberrations was detected per case; however, only one aberration per case was found in 8 of all in detail studied 34 cases. Of special interest among the detected CNAs are the following new findings: del(15)(q26.1q26.1) including *CHD2* gene was found in 20% of the studied ALL cases,

dup(18)(q21.2q21.2) with the *DCC* gene was present in 9% of the cases, and the *CDK6* gene in 7q21.2 was deleted in 12% of the here in detail studied ALL cases. In conclusion, high resolution molecular cytogenetic tools and molecular approaches like MLPA and aCGH need to be combined in a cost-efficient way, to identify disease and progression causing alterations in ALL, as majority of them are cryptic in banding cytogenetic analyses. This work was supported in parts by DAAD (fellowship to MAKO and PROBRAL 57054562 to TL) and CAPES (419/14 to MLMS).

INTEGRATED GENE MAPPING AND SYNTENY STUDIES GIVE INSIGHTS INTO THE EVOLUTION OF A SEXUAL PROTO-CHROMOSOME IN *SOLEA SENEGALENSIS*: TESTING INNOVATIVE MOLECULAR CYTOGENETIC APPROACHES FOR BASIC AND DIAGNOSTIC RESEARCH

Portela-Bens S.¹, Merlo M.A.¹, Rodriguez M.E.¹, Cross I.¹, Manchado M.², Kosyakova N.³, Liehr T.³, Rebordinos L.¹

¹Área de Genética, Facultad de Ciencias del Mar y Ambientales, Universidad de Cádiz, Cádiz, Spain

²Centro IFAPA "El Toruño", Cádiz, Spain

³Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany

The evolution of genes related to sex and reproduction in fish shows high plasticity; and, to date, the sex determination system has not been identified in more than a few species. Sex determination and sexual differentiation are closely related because genetic and environmental factors work together in a hierarchical network to produce either male or female phenotypes. *Solea senegalensis* has 42 chromosomes in pairs, and an XX/XY chromosome system for sex determination, while related species show the ZZ/ZW system. Eleven candidate genes involved in these processes (*dmtr1*, *dmtr2*, *dmtr3*, *sox3*, *sox6*, *sox*, *sox9*, *lh*, *cyl9a1a*, *amh*, *vasa*, *aqp3*, and *nanos3*) have been studied. Sequencing produced 56 contigs, from which 93 genes could be annotated. By including 9 previous mapped bacterial artificial chromosomes (BACs) and one containing the *fshβ* gene an integrated map has been produced, in which 15 pairs out of 21 have at least one BAC, important for distinguishing those chromosomes of *S. senegalensis* being similar in shape and size. The sequenced size of the 21 BACs represents about 10 % of the total size of the genome of *Senegalensis*. Multicolor fluorescence in situ hybridization (mFISH) showed the following co-locations in the same chromosomes: *dmtr1-dmtr2-dmtr3*, *dmtr4-sox9-thrβ*, *aqp3-sox8*, *cyl9a1a-fshβ*, *igsf9b-sox3* and *lys9-sox6*. Synteny studies showed that the co-location of *dmtr1-dmtr2-dmtr3* in the largest metacentric chromosome of *S. senegalensis* is coincident with the Z chromosome of *Cynoglossus semilaevis* — a finding that would make this potentially a proto-sexual chromosome. Phylogenetic studies of 11 concatenated candidate genes show the close proximity of *S. senegalensis* to *Danio rerio*, in which temperature during early life determines sex. Comparative mapping with other species provides evidence of the preferential association of these candidate genes in particular chromosomes, instead of random

distribution. This suggests a mechanism for the selection of blocks of genes, with important repercussions in other species. This study has been supported by the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación MICINN (AGL 2011-25596) and by the AQUAGENET project (SOE 2/P1/E287) from the INTERREG IVB SUDOE program. SPB received a fellowship from the UCA.

A CRYPTIC THREE-WAY TRANSLOCATION T(10;19;11)(P12.31;Q13.31;Q23.3) WITH A DERIVATIVE Y-CHROMOSOME IN AN INFANT WITH ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA (M5B)

Rittscher K.¹, Othman M.A.K.¹, Vujić D.^{2,3}, Zecević Z.³, Đurišić M.³, Slavković B.³, Meyer B.⁴, Liehr T.¹

¹Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

²University of Belgrade Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

³Mother and Child Health Care Institution of Serbia "Dr. Vukan Cupic", Belgrade, Serbia

⁴ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Germany

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease characterized by the malignant transformation of hematopoietic precursors to a pathogenic cell clone. Chromosomal band 11q23 harboring *MLL* (= mixed lineage leukemia) gene is known to be involved in rearrangements with variety of genes as activating partners *MLL* in different AML subtypes. Overall, an unfavorable prognosis is associated with *MLL* abnormalities. Here we investigated an 11-month-old male presenting with hyperleukocytosis being diagnosed with AML subtype FAB-M5b. In banding cytogenetics a der(19)t(19;?)(q13.3;?) and del(Y)(q11.23) were found as sole aberrations. Molecular cytogenetics revealed that the *MLL* gene was disrupted and even partially lost due to a t(10;19;11)(p12.31;q13.31;q23.3), an *MLL*/*MLLT10* fusion appeared, and the der(Y) was an asymmetric inverted duplication with breakpoints in Yp11.2 and Yq11.23. The patient got hematopoietic stem cell transplantation from his haploidentical mother. Still three months afterwards 15% of blasts were detected in bone marrow and later patient was lost during follow up. The present case highlights the necessity to exclude *MLL* rearrangements, even when there seems to be no actual hint from banding cytogenetics. Supported in parts by the DAAD.

COMPLEX CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS IN PERIPHERAL BLOOD AND DECREASED AMOUNT OF NATURAL KILLER CELLS IN TWO FEMALE GAS STATION ATTENDANTS OF RIO DE JANEIRO

Santiago F.^{1,2,3}, Lima S.¹, Pinheiro T.¹, Tavares S.R.^{1,2,3}, Otero U.B.⁴, Tabalipa M.M.⁴, Kosyakova N.⁵, Ornellas M.H.^{1,2}, Liehr T.⁵, Alves G.^{1,2,3}

¹Laboratório de Marcadores Circulantes, Departamento de Patologia e Laboratórios, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

²Pós-graduação em Ciências Médicas (PGCM),

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

³Coordenação de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil

⁴Unidade Técnica de Exposição Ocupacional, Ambiental e Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil

⁵Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

Brazilian gas station workers are chronically exposed to BTX (benzene, toluene, xylene) during their working time. Acquired chromosomal changes including complex chromosome rearrangements (CCR) were identified in two female attendants by fluorescence in situ hybridization, applying whole chromosome paints for chromosomes 1, 2 and 4. Lower natural killer (NK) cells count was also studied in the corresponding cases, highlighting a rare type of NK (NK^{bright}) in their peripheral blood cells. It is known that acquired chromosomal aberrations are positively correlated with cancer and reproductive risk. In concordance, lower NK cytotoxicity increases the risk for cancer, as well. This is the first study providing hints on a possible causative relation of lower NK cytotoxicity and increase rates of chromosomal rearrangements including CCRs. Thus, the early identification of CCRs and blood abnormalities are necessary for effective genetic counseling of workers exposed to BTX, preventing diseases in workers themselves and also in their offspring.

PRENATAL SCREENING OF CYTOGENETIC ANOMALIES — A WESTERN INDIAN EXPERIENCE

Sheth F., Rahman M., Liehr T., Desai M., Patel B., Modi C., Trivedi S., Sheth J.

Institute of Human Genetics, Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Jena, Germany

Children born with congenital anomalies present a very high rate of perinatal death and neonatal mortality. Cytogenetic analysis is a convincing investigation along with clinical suspicion and biochemical screening tests. The current study was designed to characterize the prevalence and types of chromosomal abnormalities in high risk prenatal samples using different cytogenetic techniques. This study was conducted on a total of 1,728 prenatal samples (1,324 amniotic fluids, 366 chorionic villi and 38 cord blood samples) from 1994 to 2014 at Institute of Human Genetics, Ahmedabad, India. Conventional karyotyping was conducted with GTG-banding. Molecular approaches were used (fluorescence in situ hybridization = FISH and/or array-comparative genomic hybridization = aCGH) when indicated to detect karyotypic abnormalities. Abnormal karyotypes were detected in 125/1,728 (7.2%) cases. Trisomy 21 was the most common abnormality detected in 46 (2.7%) followed by trisomy 18 in 11 (0.6%) and trisomy 13 in 2 (0.1%) samples. Besides, structural abnormalities such as reciprocal and Robertsonian translocation were detected in 20 [1.2%] cases. Turner syndrome was diagnosed in seven (0.4%) cases; in six (0.34%) cases there was an inversion in the Y-chromosome. Heteromorphic variants were diagnosed in 22 (1.3%) cases. Finally,

small supernumerary marker chromosomes (sSMC) were found in six (0.34%) cases. Conventional GTG-banding along with molecular cytogenetic techniques is useful in detecting genomic alterations and rearrangements. Comprehensive characterization of chromosomal rearrangements like sSMC has the potential to save potentially healthy fetuses from being terminated.

MASKED INV DUP(22)(Q11.23), TETRASOMY 8 AND TRISOMY 19 IN A BLAST CRISIS-CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AFTER INTERRUPTED IMATINIB-TREATMENT

Wafa A.¹, Almedani S.¹, Moassass F.¹, Liehr T.², Othman M.A.K.², Al-Achkar W.¹

¹Human Genetics Division, Department of Molecular Biology and Biotechnology, Atomic Energy Commission, Damascus, Syria

²Jena University Hospital, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

The Philadelphia (Ph) chromosome, or derivative chromosome 22 [der(22)], is product of the reciprocal translocation t(9;22). It is the hallmark of chronic myelogenous leukemia (CML). It results in juxtaposition of the 5' part of the *BCR* gene on chromosome 22 to the 3' part of the *ABL1* gene on chromosome 9. During CML progression 60–80% of the cases acquire additional genetic changes. Blast crisis (BC) is characterized by the rapid expansion of a population of differentiation arrested blast cells (myeloid or lymphoid cells population), often presenting with secondary chromosomal abnormalities. Here we report a new CML-BC case with a derivative chromosome 22 inv dup(22)(q11.23) associated with tetrasomy 8 and trisomy 19. These chromosomal aberrations were observed after the patient stopped IM treatment for overall 16 months. A complete cytogenetic and molecular cytogenetic analysis was performed and application of molecular genetic methods such as reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) finally characterized a complex karyotype including an inv dup(22)(q11.23), a del(9)(p24p12) tetrasomy 8 and trisomy 19. Obviously BC resulted in the present patient after to IM treatment was interrupted. The underlying mechanisms and prognostic implications of these cytogenetic abnormalities are discussed. This work was supported by the AECS, in parts by the DAAD.

INTERSTITIAL DELETION 9P23 TO 9P11.1 AS SOLE ADDITIONAL ABNORMALITY IN A PHILADELPHIA POSITIVE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN BLAST CRISIS: A RARE EVENT

Wafa A.¹, Asa'ad M.¹, Ikhtiar A.², Liehr T.³, Al-Achkar W.¹

¹Human Genetics Division, Department of Molecular Biology and Biotechnology, Atomic Energy Commission, Damascus, Syria

²Mammalian Biology Division, Department of Molecular Biology and Biotechnology, Atomic Energy Commission, Damascus, Syria

³Jena University Hospital, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disorder characterized by the presence of a derivative chromosome 22 [der(22)] also called Philadelphia chromosome (Ph). The latter is a product of the reciprocal translocation t(9;22)(q34.1;q11.2). During CML progression 60–80% of the cases acquire additional genetic changes. Even though partial chromosome 9 loss is reported in advanced phase-CML, a del(9)(p23p11.1) as sole additional abnormality was not yet seen. A complete cytogenetic and molecular cytogenetic analysis, molecular biology methods such as reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), and immunophenotype confirmed the present case to be a CML in blast crisis (BC). It revealed a del(9)(p23p11.1) as sole abnormality besides Ph translocation, which leads to monoallely of tumor suppressor gene *CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) pre Imatinib mesylate (IM) treatment. The final karyotype was 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[11]/46,XY,t(9;22)(q34;q11.2),del(9)(p23p11.1)[9]. The patient did not demonstrate a good response to imatinib treatment. Thus impairment of *CDKN2A* gene may be a new adverse prognostic factor in CML. This work was supported by the AECS.

COMPREHENSIVE ANALYSES OF WHITE HANDED GIBBON CHROMOSOMES ENABLES ACCESS TO 92 EVOLUTIONARY CONSERVED BREAKPOINTS COMPARED TO THE HUMAN GENOME

Weise A.¹, Kosyakova N.¹, Voigt M.¹, Aust N.¹, Mrasek K.¹, Löhmer S.¹, Rubtsov N.², Karamysheva T.², Trifonov V.^{3,4}, Hardekopf D.⁵, Pekova S.⁵, Wilhelm K.¹, Liehr T.¹, Fan X.¹

¹Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany

²Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

³Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Russia

⁴Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

⁵Chambon Laboratory for Molecular Diagnostics (member of the Synlab Czech Laboratory Group) Prague, Czech Republic

Gibbon species (Hylobatidae) impress with an unusually high number of numerical and structural chromosomal changes within the family itself as well as compared to other Hominoidea including humans. In former studies applying molecular cytogenetic methods 87 evolutionary conserved breakpoints (ECBs) were reported in the white handed gibbon (*Hylobates lar*, HLA) with respect to the human genome. To analyze those ECBs in more detail and also to achieve a better understanding of the fast karyotype evolution in Hylobatidae, molecular data for these regions is indispensably necessary. In the present study we obtained whole chromosome specific probes by microdissection of all 21 HLA autosomes, and applied them for array-comparative genomic hybridization; also for selected regions locus-specific DNA probes were used for further molecular cytogenetic characterization. Thus, we could map 5 yet unreported ECBs with respect to the human genome. Additionally in 26 of the 87 previously reported ECBs the present approach enabled a more precise breakpoint map-

ping. Interestingly, a preferred localization of evolutionary conserved breakpoints within segmental duplications, copy number variant regions and fragile sites was observed. This work was supported, in part by DLR RUS 09/008 and the China Scholarship Council.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ХОРИОНА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Богатырева Е.П., Шиповскова Е.Е.

Волгоградский Областной перинатальный центр №2, г. Волгоград

Самопроизвольное прерывание беременности обусловлено хромосомными аномалиями, генными мутациями, наследственной предрасположенностью. Целью данного исследования являлось исследование хромосомных аномалий плода при неразвивающейся беременности. Материалом для анализа служили клетки 90 самопроизвольно прерванных беременностей сроком до 11 недель. Обследование проводилось цитогенетическим методом. Метафазные пластины получали из клеток цитотрофобласта ворсинчатого хориона прямым методом с последующим окрашиванием QFH/AcD. При анализе выявлена патология в 54 случаях, что составляет 60%, из них 52% плодов женского и 48% мужского пола. Доминирующим типом хромосомных нарушений были численные аномалии — анеуплоидия и полиплоидия. Их доля составила 93%. Чаще всего выявлялась трисомия хромосомы 16: 13 случаев (24%). Средний возраст женщин с данной патологией плода составлял 32 года. Среди остальных хромосом, задействованных в трисомиях, были 22, 14, 15 по 2 случая; 2, 3, 6, 8, 11, 13, 18 по одному случаю (всего 24%) и 5 случаев (9%) составляли трисомии нескольких хромосом. Средний возраст женщин в этой группе 38,7 лет. На долю анеуплоидий по половым хромосомам пришлось около 20% (11 случаев). В 7 случаях это был кариотип 45,X; в одном — мозаичный кариотип 45,X/46,XX; в двух — кариотип 45,X/46,XY; в одном — 47,XXY/46,XY. Средний возраст женщин с такой патологией составлял 26,0 лет. Полиплоидия (триплоидия) встречалась в 15% (8 случаев). Средний возраст женщин в этой группе был 30 лет. Частота структурных аномалий составила около 7% (4 случая). В одном случае у плода был кариотип 46,XY,t(4;18)(q23;p11.3), в трех случаях — 45,X,t(3;10)(q22;p15)pat; 46,XY,inv(2)(p11.2q12),rob(13;14)(q10;q10),+14/45,XY,inv(2)(p11.2q12),der(13;14)(q10;q10); 46,XX,add(11)(q25). В трех случаях носителями сбалансированных перестроек оказались мужчины, причем в случае робертсоновской транслокации супруги не были ее носителями, но мужчина оказался носителем инверсии хромосомы 2. Ограничением цитогенетического анализа хориона неразвивающейся беременности является низкая митотическая активность клеток цитотрофобласта: возможно, вследствие того, что фактическая гибель плода произошла за 1–2 недели до взятия материала. В ряде случаев митозов бывает недостаточно, чтобы выявить мозаичный клон, как нормальный, так и патологиче-

ский, но стандартное цитогенетическое исследование может служить методом целенаправленного поиска носителей сбалансированных перестроек и входить в комплекс мероприятий по профилактике рождения детей с МВНР.

НАРУШЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ К ЛЕЧЕНИЮ

Воинова В.Ю.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,4}

¹Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

³ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России, г. Москва

Внедрение молекулярного кариотипирования в клиническую медицину позволило значительно повысить эффективность диагностики недифференцированных форм умственной отсталости. Так, стала возможной диагностика микроделеционных синдромов, распознавание которых на клиническом уровне представляет значительные трудности. Примерами могут служить случаи двух реципрокных синдромов: синдрома Смита-Мажениса (OMIM 182290) у ребенка с микроделцией короткого плеча хромосомы 17 и молекулярным кариотипом 46,XY,агг 17p11.2(16,758,204-20,393,335)×1, а также синдрома Потоки-Люпски (OMIM 610883) вследствие микродупликации того же участка хромосомы 17. Высокая разрешающая способность молекулярного кариотипирования позволила определять инtragenные делеции/дупликации и тем самым улучшить диагностику моногенных заболеваний, сопровождающихся умственной отсталостью. Так, наблюдались ряд инtragenных перестроек: микродупликация с 31 по 34 экзона гена *ATRX* у мальчика с одноименным синдромом (OMIM 301040) и молекулярным кариотипом 46,XY,агг Xq21.1 (76,771,017-76,782,288)×3, микроделеции гена *SMARCA2* в двух случаях синдрома Николаидес-Байрацера (OMIM 601358) у детей с молекулярным кариотипом 46,XX,агг 9p24.3(2,056,562-2,144,569)×1 и 46,XY,агг 9p24.3p24.2 (2,191,308-2,204,946)×1. У ряда детей клинические проявления моногенных заболеваний возникали вследствие гаплонедостаточности одного из захватываемых делецией генов: у ребенка с синдромом Моуат-Вильсона (OMIM 235730) выявлен мозаицизм по делеции, захватывающей ген *ZEB2*, молекулярный кариотип 46,XY,агг 2q22.1q23.3(140,410,739-150,635,360)×1~2; у больной с клинически установленным синдромом Питта-Хопкинса (OMIM 610954) микроделеция захватывала связанный с этим заболеванием ген *TCF4*, молекулярный карио-

тип 46,XX,агг 18q21.2q21.32(50,396,511-57,063,895)×1. Особого внимания заслуживают возможности терапевтической коррекции, обоснованной результатами молекулярного кариотипирования. Так у мальчика с расстройством аутистического спектра выявлена микроделеция гена *SSK*, который участвует в обмене цинка (молекулярный кариотип 46,XY,агг 3p22.1p21.32(42,284,371-44,741,252)×1). Это позволило подобрать терапию препаратами цинка и получить положительную динамику в психическом развитии. Таким образом, внедрение молекулярного кариотипирования позволяет предложить способы терапии, исходя из генетических особенностей больного.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ СЕМЕЙ С НЕСБАЛАНСИРОВАННЫМИ ГЕНОМНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

Воинова В.Ю.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,3}, Новиков П.В.¹, Юров И.Ю.^{1,3,4}

¹Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

²ГБОУ ВПО Московский городской психолого-педагогический университет, г. Москва;

³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России, г. Москва

Анализ результатов обследования семей, в которых обнаружены геномные аномалии (CNV), позволил разработать алгоритм медико-генетического консультирования (МГК) при данной патологии. На первом этапе определяется, унаследованы ли CNV от родителей или являются мутациями *de novo*. Если CNV у пробанда результат новой мутации, то риск повторного рождения больного в семье общепопуляционный. В случае, когда CNV унаследованы, необходимо обследование родителей для выявления патологических признаков (2 этап). Если родители имеют клинические проявления заболевания, аналогичные пробанду, то риск последующих беременностей для CNV, связанных с аутосомами, составляет 50%. Для X-сцепленных CNV (при болезни матери) риск заболевания составит 50% для детей обоих полов; при болезни отца — 100% для дочерей. При этом тяжесть патологии у дочерей зависит от особенностей X-инактивации. Y-сцепленные заболевания отца (бесплодие при делеции локуса *AZF*) передаются всем сыновьям. Наиболее сложны для определения генетического риска случаи унаследованных геномных аномалий, при которых родитель является здоровым носителем: 1) при неполной пенетрантности и варьирующей экспрессивности CNV может не проявляться у родителя либо сопровождаться легкими симптомами — риск у будущих детей может достигать 50%; 2) возможны эффекты импринтинга — болезнь будет проявляться только при наследовании CNV от родителя

определенного пола; 3) у пробанда, имеющего CNV, могут проявляться симптомы аутосомно-рецессивного заболевания, при этом вторая (точковая) мутация в одном из генов данного участка хромосомы не определяется: риск для будущих беременностей — 25%; 4) при мозаицизме по CNV у родителей риск повторных случаев заболевания повышен, если патологический клон клеток затрагивает гонады; 5) описаны редкие случаи увеличения размеров CNV (в десятки раз) при передаче от клинически здорового родителя больному ребенку, у которого CNV той же локализации захватывает значительно больший участок хромосомы, повторный риск подобного события — выше общепопуляционного; 6) особого внимания заслуживают CNV, сцепленные с хромосомой X, унаследованные пациентами мужского пола от клинически здоровых матерей. Отсутствие болезни матери может быть результатом преимущественной инактивации хромосомы X, несущей мутацию. В этом случае риск передачи заболевания сыновьям составляет 50%. Таким образом, алгоритм МГК семей с геномными аномалиями требует комплексного обследования членов семей с помощью цитогенетических, молекулярно-цитогенетических и молекулярно-генетических методов.

ВАРИАЦИИ ЧИСЛА КОПИЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДНК В УЧАСТКЕ 1P36 У ДЕТЕЙ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ И ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Зеленова М.А.^{1,2,3}, Коростелев С.А.⁴, Юров И.Ю.^{1,2,5}

¹Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

³ГБОУ ВПО Московский городской психолого-педагогический университет, г. Москва

⁴ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

⁵ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, г. Москва

Делеции в участке 1p36 являются причиной одного из наиболее частых микроделеционных синдромов (частота — 1:5000). Тем не менее, вариации числа копий последовательности ДНК (CNV) в данном участке и их связь с фенотипическими проявлениями хромосомной патологии у детей с недифференцированной умственной отсталостью и врожденными пороками развития до конца не изучены. Методом молекулярного кариотипирования (SNP array, Affymetrix 2.7) были исследованы 217 детей, у которых в 7 случаях были обнаружены делеции, затрагивающие участок 1p36, ассоциированные с соответствующим микроделеционным синдромом, связанным с тяжелой умственной отсталостью, задержкой физического развития,

микроцефалией, врожденными пороками сердца и микроаномалиями развития. У детей с обнаруженной делецией также отмечались судороги (у 3-х пациентов), гипоплазия средней части лица (у 2-х пациентов) и аутистические проявления (у 2-х пациентов). Делеции были обнаружены в следующих участках: 1p36.33, 1p36.33p36.23, 1p36.11, 1p36.21p36, 1p36.13, 1p36.31, 1p36.33p36.32. В исследованной группе у 5-ти детей были также обнаружены дупликации в следующих участках: 1p36.32 (два случая), 1p36.22 (два случая), 1p36.33p36.32. Во всех случаях отмечалась задержка психического развития; в 2-х случаях — микроцефалия; в 2-х случаях — поражение зрительных нервов, в 1 случае — аутистические черты. Учитывая полученные данные можно сделать вывод о том, что у детей с недифференцированной умственной отсталостью и врожденными пороками развития частота дупликаций 1p36 составляет 2,3%, тогда как частота делеции 1p36 (микроделеционного синдрома 1p36) — 3,2%. В контексте полученных результатов важно отметить, что, поскольку исследования дупликаций 1p36 в современной литературе крайне редки, данные относительно частоты этой геномной патологии в группе детей с умственной отсталостью и ВПР представлены впервые. Исследование осуществлено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-15-00411).

ВАРИОМНЫЙ АНАЛИЗ НЕДЕФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ

Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Васин К.С.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,4}

¹Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

³ГБОУ ВПО Московский городской психолого-педагогический университет, г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, г. Москва

Эпилепсия является распространенным заболеванием нарушения функционирования головного мозга с частотой примерно 4-8:1000. При этом в 70-80% случаев причиной является генетическая патология. В течение последних лет генетические исследования эпилепсии были в основном сосредоточены на моногенных заболеваниях, тогда как вклад вариаций числа копий последовательности ДНК (вариом) остается мало изученным и требует дальнейших исследований с помощью инновационных технологий. В данной работе исследовались 46 детей с недифференцированными формами эпилепсии с использованием молекулярного кариотипирования и оригинальной биоинформатической технологии. У всех детей наблюдалась задержка психического развития и/или умственная

отсталость различной степени тяжести, у 11 пациентов — аутизм, у 8 детей — микроцефалия. Были обнаружены патогенные вариации числа копий последовательности ДНК и несбалансированные геномные аномалии в 40 случаях. Крупные нарушения генома (более 700 пн) были выявлены в 7 случаях: дупликации 17p13.3 (более 2,8 млн пн) и 3p26.3p24.3 (более 15 млн пн), делеции 1p36.33p36.23 (более 7 млн пн), 2q24.3q31.1 (более 5 млн пн), 6p11.2 (более 720 тыс. пн), 1p36.21p36 (более 8 млн пн), мозаичная делеция 5q14.3q15 (более 6 млн пн). У одной девочки была обнаружена мозаичная дупликация 17p11.2q11.1 (более 8 млн пн), которая при проведении цитогенетического анализа была определена, как маркерная хромосома. У троих мальчиков была выявлена делеция в участке Yq11.23, у одного — дупликации Yq11.223 и Yq11.223q11.23. Таким образом, патогенные вариации числа копий последовательности ДНК и несбалансированные геномные аномалии были выявлены у 87% детей с эпилепсией, что подтверждает необходимость дальнейших генетических исследований. Более того, анализ вариома детей с эпилептиформными проявлениями, по-видимому, является крайне эффективным для выявления генетических причин такой клинически и этиологически гетерогенной патологии головного мозга, как эпилепсия. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00411).

ВАРИОМНЫЙ АНАЛИЗ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Васин К.С.^{1,2,3},
Юров И.Ю.^{1,2,4}

¹Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

³ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, г. Москва

Вариомный анализ представляет собой сочетание молекулярного кариотипирования и биоинформатических технологий, целью которого является определение генетических механизмов заболеваний. Следует отметить, что данный подход к изучению этиологии заболеваний достаточно редко используется для поиска причин отдельных фенотипических проявлений, например, сердечно-сосудистых нарушений при наследственной патологии. В данной работе исследовались 42 ребенка с задержкой психического развития и/или умственной отсталостью различной степени тяжести в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Геномные перестройки и хромосомные аномалии, которые были ассоциированы с нарушениями сердечно-сосу-

дистой системы, с помощью оригинальной биоинформатической технологии (Iourov et al., 2014) обнаружены у 10 детей (~24%). Выявлены нарушения генома, ассоциированные с сердечно-сосудистыми нарушениями различной степени тяжести: делеции в генах *AKAP9* (синдром удлинённого интервала QT) и *LAMA4*; дупликации в генах *TPM4* и *FLNA*; трипликация гена *KALRN*. Выявлены также случаи субмикроскопических хромосомных аномалий, связанных с сердечно-сосудистой патологией: дупликация в участке 3p26.3p24.3 (15,4 млн пн); делеции в участках: 6q11.1q14.1 (18,8 млн пн); 15q24.1q25.1 (5,2 млн пн); 17q21.31 (0,59 млн пн) (синдром Кулена-Де Вриса); 22q11.21 (0,12 млн пн) (синдром ДиДжорджи и вело-кардио-фациальный синдром). Следует отметить, что в данном исследовании был жесткий критерий отбора геномных вариаций для ассоциаций. Это позволяет предположить, что при использовании расширенной панели критериев при биоинформатическом анализе количество случаев геномных перестроек, связанных с сердечно-сосудистыми нарушениями, будет выше. Полученные данные свидетельствуют о том, что анализ вариома у детей с сердечно-сосудистой патологией является крайне эффективным для идентификации генетических причин подобных нарушений, открывая новые перспективы для персонализированной (геномной) педиатрии. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00411).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА VI ТИПА (СИНДРОМ МАРОТО-ЛАМИ) В БОЛЬШОЙ АВАРСКОЙ СЕМЬЕ (РЕСПУБЛИКА ДАГЕСТАН)

Гамзатова А.И.³, Семякина А.Н.¹, Воскобоева Е.Ю.²,
Харабазде М.Н.¹, Ахлакова А.И.³, Захарова Е.Ю.²

¹НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, г. Москва

³ГБУ РД «Республиканский медико-генетический центр Минздрава РД»

Введение: мукополисахаридоз VI типа — орфанный лизосомный болезнь накопления, обусловленная снижением активности фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В-ASB). Заболевание получило свое название по именам, впервые описавших его в 1963 году, врачей Марото и Лами. Частота синдрома составляет 1: 238000-300000 новорожденных. Ген арилсульфатазы В (*ARSB*) картирован на длинном плече хромосомы 5, в локусе q 14.1. Мутации в гене *ARSB* приводят к снижению активности лизосомального фермента арилсульфатазы В и формированию клинической симптоматики мукополисахаридоза VI типа. Тип наследования синдрома Марото-Лами аутосомно-рецессивный.

Цель: показать клинический полиморфизм мукополисахаридоза VI типа в трех поколениях большой аварской семьи.

В семье насчитывалось 8 больных с синдромом Марото-Лами. Полное клинико-лабораторное обследование было проведено (по объективным причинам) только 4 больным (трое взрослых пациентов к моменту обследования семьи умерли, 1 — находился в другом городе). Возраст обследованных больных составлял 8 и 5 лет (2 сибса), 4 года и 45 лет. Диагноз мукополисахаридоза VI типа был поставлен на основании фенотипических признаков и результатов лабораторных методов обследования: высокие показатели почечной экскреции дерматансульфата, очень низкие значения активности лизосомального фермента арилсульфатазы В в лейкоцитах периферической крови и ДНК-диагностики (в гене ARSB найдена мутация *p.Ser65Phe* в гомозиготном состоянии).

Все пациенты имели «Гурлер-подобный» фенотип, выраженную задержку роста, вплоть до карликовости с диспропорциональным строением скелета (короткое туловище и шея, длинные конечности), костные деформации (кифозы, кифосколиозы, деформации грудной клетки), тугоподвижность крупных и мелких суставов; гепатоспленомегалию, грыжи, помутнение роговицы, тугоухость, поражение сердца (недостаточность клапанов, гипертрофическая кардиомиопатия) и бронхолегочной системы. Тяжесть клинической симптоматики у всех членов семьи была неоднозначной и, как правило, не зависела от возраста больного. Так, наиболее выраженные изменения сердечно-сосудистой системы наблюдались у младших членов семьи; в одном случае эти нарушения привели к летальному исходу, в другом — запланировано оперативное вмешательство. Необходимо отметить, что старшие больные в этой семье не нуждались в специальном кардиологическом лечении. Следует надеяться, что ранняя диагностика и своевременное патогенетическая терапия будут способствовать уменьшению тяжести клинических проявлений заболевания и улучшению качества жизни пациентов.

СЛУЧАЙ РЕЦИПРОКНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ МЕЖДУ ХРОМОСОМАМИ 11 И 22 В СОЧЕТАНИИ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ МАРКЕРНЫМИ ХРОМОСОМАМИ У МАЛЬЧИКА С ГРУБОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ: НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ.

Демидова И.А.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,4}, Гордеева М.Л.¹, Колотий А.Д.^{1,2}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}

¹Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

³ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, г. Москва

При классическом цитогенетическом обследовании

мальчика в возрасте 4-х лет обнаружена производная хромосома, образованная в результате транслокации субтеломерного участка длинного плеча хромосомы 11 с возможными точками разрыва в участке 11q25 и части длинного плеча хромосомы 22 с точками разрыва 22q13.?.1. Помимо этого, в одной клетке обнаружена дополнительная маркерная хромосома, и в другой клетке — две маркерные хромосомы неизвестного происхождения. Кариотип ребенка: 46,XY,t(11;22)(q25;q13.?.1)[18]/ 48,XY,t(11;22)(q25;q13.?.1),+mar1,+mar2[1]/ 47,XY,t(11;22)(q25;q13.?.1),+mar1[1]. У ребенка наблюдались следующие признаки: грубая задержка психоречевого и моторного развития, аномальная форма черепа, редкие волосы, диспластичные ушные раковины, признаки детского церебрального паралича. Однако, эти клинические признаки не встречаются при сбалансированных транслокациях без потери хромосомного материала. В тоже время такие клинические проявления могут наблюдаться при дополнительных маркерных хромосомах, что возможно и произошло у нашего мальчика, несмотря на низкий процент клеток с маркерными хромосомами. Для выяснения происхождения дополнительных маркерных хромосом (низкопроцентный мозаицизм) и выявления возможных микроделеций на хромосомах 11 и 22, образовавшихся в результате транслокации, а также для уточнения точек разрыва было рекомендовано проведение молекулярно-цитогенетического исследования: серийной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) или так называемого молекулярного кариотипирования. Этот метод позволяет сканировать весь геном с разрешением от 3000000 до 10000 и менее пар нуклеотидов, в зависимости от применяемых микрочипов. Поиск микрохромосомных аномалий и выяснение происхождения дополнительных маркерных хромосом, а также уточнение точек разрыва на хромосомах с перестройками позволяют проводить корреляцию генотип-фенотип, и, тем самым, способствуют выделению новых форм хромосомных синдромов. Данный случай демонстрирует необходимость применения современной молекулярно-цитогенетической диагностики в практике клинической генетики. Исследование осуществлено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-15-00411).

СОЧЕТАНИЕ МОЗАИЧНОЙ И РЕГУЛЯРНОЙ ДЕЛЕЦИЙ РАЗЛИЧНЫХ ХРОМОСОМ У ДЕВОЧКИ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ

Зеленова М.А.^{1,2,3}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,4}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

²Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

³ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, г. Москва

У девочки 11 месяцев с задержкой психомоторного и речевого развития, клинодактилией мизинцев, антимонголоидным разрезом глазных щелей, эпикантом, гипоплазией средней части лица, диспластичными низко посаженными ушными раковинами, поперечными ладонными бороздами, миопией, открытым артериальным протоком и мышечной гипотонией методом стандартного кариотипирования хромосомных аномалий выявлено не было. Однако, с помощью молекулярного кариотипирования была выявлена мозаичная делеция в участке 14q11.2 (в ~20% клеток), затронувшая более 2 млн пн и 155 генов, а также регулярная делеция 15q24.1q25.1, затронувшая более 5 млн пн и 117 генов. Делеции (регулярные) 14q11.2 были ранее описаны в литературе (Zahir et al., 2007) и ассоциированы с врожденными пороками развития и умственной отсталостью. Для всех случаев, включая описываемый, общим был участок 20896740-20931827, содержащий два гена: *SUPT16H* и *CHD8* (ассоциирован с аутизмом). Непосредственно делеции в участке 15q24.1q25.1 ранее не описаны, но участок 15q24 ассоциирован с микроделеционным синдромом. В настоящем случае делетировались некоторые гены-кандидаты фенотипических проявлений вышеуказанного синдрома: *STR46*, *CYP11A1*, *SEMA7A* и *SIN3A*. Примечательно, что, несмотря на то, что более крупная перестройка является регулярной, фенотип в большей степени соответствует синдрому микроделеции хромосомы 14q11.2. Можно предположить, что подобный эффект может быть обусловлен наличием большего процента мозаичных клеток в других тканях, а также тем, что гены в делетированном участке хромосомы 14 вовлечены в геномные сети, связанные с эмбриональным развитием. Выявленный случай демонстрирует то, что фенотипические проявления заболевания могут являться результатом кумулятивного эффекта нескольких крупных геномных перестроек или хромосомных аномалий. Это наблюдение в очередной раз опровергает концепцию «одна мутация = одна болезнь», которая нередко является основной медико-генетической практики. Исследование осуществлено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-15-00411).

ВИТАМИННЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЯМИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА

Зубович А.И.¹, Прохорова И.В.¹, Строкова Т.В.^{1,2}, Багаева М.Э.^{1,2}, Сурков А.Г.¹, Павловская Е.В.¹, Сокольников А.А.¹

¹ФГБНУ «НИИ питания»,

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Болезнь накопления гликогена (БНГ) является тяжелым наследственным заболеванием, требующим комплексного пожизненного лечения. У детей с печеночными формами БНГ вследствие ферментативных

нарушений и изменений метаболизма отмечается высокая распространенность витаминной недостаточности, что требует включения оценки обеспеченности витаминами в алгоритм диагностики и оценки пищевого статуса детей с БНГ.

Цель: определить обеспеченность витаминами детей с печеночными формами БНГ.

Материалы и методы: проведена оценка витаминного статуса путем определения концентрации витаминов и их метаболитов в крови и моче методами высокоэффективной жидкостной хроматографии, визуального титрования реактивом Тильмаса, титрования рибофлавина связывающим апобелком, иммуноферментным методом. Обследовано 47 детей (29 (63%) мальчиков и 17 (37%) девочек) с БНГ в возрасте $6,81 \pm 0,7$ лет (1 г 3 мес — 17 лет). У 13 (27%) детей диагностирован 1 тип (у 3 — 1а, у 10 — 1б тип), у 10 (21%) детей — 3 тип, у 19 (40%) детей — 6 тип, у 4 (9%) — 9 тип, у 1 (2%) ребенка — 11 тип БНГ.

Результаты: Установлено снижение экскреции с мочой 4-пиридоксильной кислоты у 91% детей с 1 типом, 80% с 3 типом и 82% с 6-9 типом БНГ. Средний уровень экскреции с мочой 1-метилникотинамида понижен у всех обследованных детей. При 1 типе БНГ снижена экскреция рибофлавина с мочой: $9,1 \pm 2,9$ мкг/час, а при 3 типе незначительное снижение уровня рибофлавина в сыворотке крови: $5,77 \pm 1,76$ нг/мл. Уровень витамина С в крови был повышен у 40% детей с 1 типом БНГ, снижение уровня витамина С отмечалось у 25% детей с 3 типом и у 10% детей с 6-9 типом БНГ. Обеспеченность 25-гидроксивитамином D была снижена у 17% детей с БНГ 1 типа, у 43% детей с 3 типом и у 27% детей с 6-9 типом. Содержание витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в крови было нормальным у всех детей с БНГ. Средний уровень витамина Е в крови оказался незначительно повышенным у всех детей (среднее значение $1,72 \pm 0,13$ мг/100 мл). Среднее содержание рибофлавина у детей ($21,97 \pm 8,79$ нг/мл) также оказалось выше нормальных значений.

Выводы: При всех типах БНГ выявлен дефицит ниацина и витамина B₆, что диктует необходимость обогащения рациона питания этими витаминами у детей с данной патологией. Содержание токоферолов и рибофлавина в крови оказалось повышенным у всех детей с БНГ.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Иткис Ю.С.¹, Крылова Т.Д.¹, Захарова Е.Ю.¹, Михайлова С.В.²

¹ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва

²ФГБУ «РДКБ» Минздрава России

Введение. Митохондриальные заболевания — гетерогенная группа редких наследственных болезней, вызванных нарушениями в дыхательной цепи митохондрий, что обусловлено мутациями в ядерном и митохондриальном геномах. Особую группу представляют

собой митохондриальные заболевания, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК. У этих заболеваний есть ряд особенностей: наследование по цитоплазматическому типу (либо возникают *de novo*); неравномерное распределение мутантной мтДНК по тканям; феномен гетероплазмии. Для некоторых мутаций определены довольно четкие гено-фенотипические корреляции, но в ряде случаев наблюдается несоответствие клинических проявлений и мутаций мтДНК.

Цель исследования. Установление молекулярно-генетического дефекта.

Материалы и методы. Исследованы сибсы с клиническим диагнозом «митохондриальная энцефалопатия». Дебют заболевания у обоих пациентов наблюдался в 1 год. Клиническая картина старшего ребенка включала в себя тетрапарез, нарушение психоречевого развития, частичную атрофию зрительных нервов, дистонию мышц. На МРТ было выявлено наличие симметричного поражения базальных ядер. У сестры пробанда наблюдались атаксия, пирамидная недостаточность, расходящееся косоглазие, также, как и у брата, частичная атрофия зрительных нервов, мышечная дистония, МРТ картина симметричного поражения базальных ядер. Пациентам был проведен поиск частых мутаций мтДНК методом MLPA (12 частых точковых мутаций мтДНК) — мутаций не обнаружено. Далее методом NGS проанализировали полную последовательность мтДНК. Также проводилась респирометрия на оксиграфе Oxugraph-2k фирмы на интактных фибробластах пациентов.

Результаты. Была выявлена не описанная для данного фенотипа ранее мутация *m.3308T>G* в гомоплазмическом состоянии в области МТ-ND1 гена, которая приводит к замене аминокислотного остатка *p.Met1Arg* в высококонсервативной области белка. У матери сибсов данная замена в клетках крови не обнаружена. При проведении биоинформатического анализа и оксиграфии данная замена была расценена как патогенная с высокой вероятностью.

Заключение. Наш случай показывает необходимость комплексного подхода к диагностике митохондриальной патологии с применением современных молекулярно-генетических методов.

ПЕРВЫЙ ПАЦИЕНТ С СИНДРОМОМ БЛАУ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Каменец Е.А.¹, Федоров Е.С.², Салугина С.О.²

¹ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва

²ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой, г. Москва

Введение. Синдром Блау — редкое генетическое аутовоспалительное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся гранулематозным артритом, рецидивирующей лихорадкой, увеитом и кожной сыпью с ранним началом и прогрессирующим течением. Заболевание обусловлено мутациями в гене *NOD2*, продукт которого участвует в модификации врожденного иммунного ответа. Мутации в гене ассоциированы с несколькими фенотипа-

ми, мутации, вызывающие синдром Блау, обнаружены в нуклеотид-связывающем домене белка *NOD2*.

Под нашим наблюдением находился пациент мужского пола в возрасте 8 лет, с дебютом заболевания с рождения. Первым признаком было увеличение яичек. С возраста 1 год 7 месяцев выявлен рецидивирующий полиартрит с вовлечением периартикулярных тканей и выраженным экссудативным компонентом с минимальными болями, а также рецидивирующая фебрильная лихорадка 1 раз в 6 месяцев. Поражения кожи и глаз не отмечалось. Повышения острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ) не отмечалось. КТ легких — без патологии. В биоптате яичек и синовиальной оболочки — саркоидные эпителиоидно-клеточные гранулемы с присутствием гигантских многоядерных клеток. Клинический диагноз синдрома Блау поставлен на основании характерной морфологической картины, а также особенностей поражения суставов в сочетании с поражением яичек.

Цель работы — установление генетического диагноза пациента.

Материалы и методы. ДНК пациента выделялась из венозной крови. Методом прямого автоматического секвенирования был проведен молекулярный анализ гена *NOD2*.

Результаты. Выявлена однонуклеотидная замена *c.1000C>T* (*p.Arg334Trp*) в гетерозиготном состоянии. Данная замена описана в международной базе мутаций как патогенная и характерная для синдрома Блау (CM012824). Диагноз синдром Блау с высокой вероятностью подтвержден.

Заключение. Впервые в российской популяции зарегистрирован и генетически подтвержден случай заболевания синдромом Блау. Наши результаты показывают, что тщательный анализ клинических и морфологических данных играет ключевую роль для диагностики редких нозологических форм, в том числе генетической этиологии. Мы разработали простой и быстрый в исполнении метод молекулярно-генетического анализа на синдром Блау.

ВРОЖДЁННЫЙ СТЕНОЗ ПИЩЕВОДА У РЕБЁНКА С СИНДРОМОМ ЛЕЖЕНА

Козлова Н.Ю., Сердюкова А.И., Абдуллаева Ш.М.

ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России г. Смоленск

Синдром Лежена (синдром кошачьего крика) — редкое хромосомное заболевание (1 на 25-60 000 новорождённых), при котором у больных наблюдается дефект в строении пятой хромосомы, одним из характерных проявлений заболевания является стеноз или атрезия пищевода на различных уровнях.

Больной М., 24.08.2002 года рождения, от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания, на фоне токсоплазмоза (высокий титр Ig G) в 24 недели, хронической фетоплацентарной недостаточности, трихомонадного кольпита, кандидоза, обострения пиелонефрита.

Роды первые, срочные, в 40 недель. Вес ребенка при рождении 1100 г., рост 37 см. Отмечались множествен-

ные стигмы дисэмбриогенеза (микроцефалия, экзофтальм, низкое расположение ушных раковин, антимонголоидный разрез глаз и др.). Ребёнок обследован генетиками — кареотип 46 XY, установлен синдром 5p «кошачий крик».

В последующие годы жизни имела место грубая задержка физического, нервно-психического развития, психомоторного развития, синдром ДЦП, симптоматическая эпилепсия, микроцефалия, раннее органическое поражение ЦНС тяжелой степени, корково-подкорковая атрофия, железодефицитная анемия, вторичная миокардиодистрофия. С рождения ребёнок кормился только жидкой и пюреобразной пищей из шприца, твёрдой пищи никогда не получал. Никогда до настоящего времени углубленного обследования органов пищеварительного тракта не проходил. В начале апреля 2015 состояние ребёнка без явной причины резко ухудшилось — появились беспокойство при кормлении, постоянное слюнотечение, упорные срыгивания, объем которых постоянно нарастал, обильная пенистая мокрота, практически исчез самостоятельный стул, похудел на 2 кг за 2 недели.

При поступлении в стационар состояние тяжелое, признаки кахексии, вес 6400. Кормление жидкой пищей не усваивает, приём пищи через рот сопровождается беспокойством, приступом рвоты, поставить зонд невозможно. При обследовании на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением выявлен стеноз пищевода, пищеводно-трахеальный свищ. При фиброгастродуоденоскопии на уровне средней трети пищевода определяется концентрическое сужение в вентральном направлении диаметром 1-2 мм, дистальнее эндоскоп не проходит, стенки не расправляются, отмечается супрастенотическое расширение. Ребёнок переведен в хирургическое отделение, выставлен диагноз врождённый стеноз пищевода, проведена лапароскопическая гастростомия по Кадеру.

РЕДКАЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ДЕЛЕЦИЯ 12p13.31p13.1 У МАЛЬЧИКА С ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ И МАКРОЦЕФАЛИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОГО КАРИОТИПИРОВАНИЯ

Колотий А.Д.^{1,2}, Яблонская М.И.¹, Юров И.Ю.^{1,2,3},
Куриная О.С.^{1,2,4}, Шаронин В.О.², Гордеева М.Л.¹,
Юров Ю.Б.^{1,2,4}, Ворсанова С.Г.^{1,2,4}

¹Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России,
г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
г. Москва

³ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России,
г. Москва

⁴ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

Мы представляем мальчика в возрасте 2 лет со следующими клиническими проявлениями: задержкой речевого и психомоторного развития (ходит с 1 года 5 мес), макроцефалией, умеренной мышечной гипотонией, плоским профилем лица, короткой шеей, маленьким носом, гипертелоризмом глазных щелей и сосков, укорочением пястных костей, укорочением II пальцев стоп, особенным расположением III пальцев стоп (над остальными). Мальчик — единственный ребенок у здоровых родителей. Матери — 24 года, отцу — 33 года. Ребенку было проведено цитогенетическое исследование. Каритип — 46,XY. На основании симптомокомплекса пациента, ребенку было проведено молекулярное кариотипирование (arrayCGH) на платформе Affymetrix Cytoscan HD. В результате этого исследования была выявлена делеция участка 12p13.31p13.1 размером 5 млн пн, затронувшая 127 генов, 59 из которых индексированы в OMIM, в частности, был делетирован ген *GRIN2B*, связанный с умственной отсталостью и энцефалопатией. Размер делеции в хромосоме 12 (5 млн пн) позволял рекомендовать проведение цитогенетического исследования родителям на прометафазных хромосомах для исключения носительства сбалансированной перестройки. Каритипы родителей были нормальными. В литературе имеется описание трех детей с подобной делецией. Все были девочками. В двух случаях перестройка была определена цитогенетически, как del(12)(p13.3p13.1), в одном — методом arrayCGH — del(12)(p13.2p13.1). У детей отмечались клинические особенности, подобные нашему случаю, такие как задержка речевого и психомоторного развития, макроцефалия, плоское лицо, короткий нос, неправильное расположение пальцев стоп, скелетные аномалии кистей; и отличные от нашего пациента признаки: гипоплазия нижней челюсти, гипоплазия ногтей, кожная синдактилия пальцев рук, глубоко посаженные глаза. Участок 12p13.3p13.1 не ассоциирован с микроделеционным синдромом. Возможно, обнаружение аналогичных случаев с подобной делецией при обследовании детей с умственной отсталостью методом молекулярного кариотипирования, позволит выделить эту хромосомную аномалию в отдельный микроделеционный синдром.

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА С НЕОБЫЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ: НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Кравец В.С.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,3},
Хавхун Л.А.¹, Шаронин В.О.², Юров Ю.Б.^{1,2,3}

¹Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
г. Москва

³ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, г. Москва

Среди обширного спектра различных генетических и хромосомных аномалий видное место занимает синдром Шерешевского-Тернера. У пациентов с этим синдромом кариотип обычно представлен как 45,X (регулярная и мозаичная формы), встречаются также кариотипы 45,X/46,XY; 46,X,i(X) и др. Признаки синдрома включают в себя задержку развития, низкий рост, отёки кистей и стоп, гипотрофию новорождённых, аменорею. У 16% пациентов наблюдается умственная отсталость. Среди дополнительных признаков отмечают врождённый порок сердца, аномалии мочевой системы, крыловидную складку шеи, микрогнатию, снижение зрения и слуха, широкую грудную клетку, короткую шею, искривление голеней, гипоплазию или гипертрофию ногтей рук и ног. Частота синдрома составляет 1 : 2-5000. По данным литературы, более 90% эмбрионов с кариотипом 45,X погибают внутриутробно. В клинику института поступила девочка 3 лет. Причиной обращения послужили эпилепсия (судороги с возраста 1 г 3 мес), задержка психоречевого и психомоторного развития, атаксия, микроцефалия. Также были отмечены оттопыренные ушные раковины, неправильный прикус, плосковальгусные стопы, гипертелоризм глазных щелей. На основании клинических признаков было принято решение о проведении цитогенетического исследования. Культура лимфоцитов периферической крови, приготовление препаратов, дифференциальное окрашивание хромосом по длине и анализ кариотипа проводились по стандартным методикам. Кариотип ребёнка после проведения цитогенетического исследования — 45,X, что означает регулярную форму моносомии хромосомы X. Высокая степень тяжести патологических проявлений заставляет предположить у данного пациента наличие субмикроскопических перестроек хромосом, не обнаруженных стандартными цитогенетическими методами, поэтому ребёнку было рекомендовано молекулярно-цитогенетическое исследование (молекулярное кариотипирование). Применение современных высокотехнологических молекулярно-цитогенетических методов позволяет обнаружить малые (субмикроскопические) перестройки генома, установить корреляции «генотип-фенотип» и выявить гены-кандидаты генетических и наследственных заболеваний.

СЛУЧАЙ СЛОЖНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМЫ 7 У МАЛЬЧИКА С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ И МИКРОАНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ

Куринная О.С.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Воинова В.Ю.^{1,2,3}, Кравец В.С.^{1,2,3}, Зеленова М.А.^{1,2,3}, Булатникова М.А.⁴, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,5}

¹Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

³ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

⁴Медицинский центр «Покровский» ООО «ПБСК», г. Санкт-Петербург

⁵ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, г. Москва

В лабораторию молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний для проведения исследования методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (молекулярное кариотипирование или array CGH) с использованием SNP/олигонуклеотидной матрицы Affimetrix Cytoscan HD был направлен мальчик 16-ти лет с легкой степенью умственной отсталости, аутистическими чертами и приступами агрессивного поведения, церебрастеническим синдромом, дисплазией соединительной ткани сердца, пролапсом митрального клапана, астеническим телосложением, кифосколиозом, деформацией грудной клетки, широкой сандалевидной щелью, «выбухающими» и мобильными суставами, длинными пальцами, повышенной растяжимостью кожи, удлинённым лицом, тяжелой нижней челюстью, астигматизмом, дальновзоркостью, косоглазием и птозом левого глаза. При проведении цитогенетического обследования, являющегося первым этапом всех молекулярно-цитогенетических исследований, у ребенка был обнаружен дополнительный материал неизвестного происхождения на длинном плече хромосомы 7, а также был выявлен гетерохроматиновый вариант в виде инверсии гетерохроматинового блока хромосомы 9. Результат цитогенетического исследования в соответствии с международной номенклатурой был записан следующим образом: 46,XY,der(7)add7(q36),9phqh. Родителям ребенка также были проведены цитогенетические исследования, у них были выявлены нормальные кариотипы (46,XX,9phqh,15pss у матери; 46,XY у отца). С помощью молекулярного кариотипирования у мальчика были выявлены две несбалансированные хромосомные перестройки размером более 1 млн пн. Обнаружены делеция короткого плеча хромосомы 7 в участке 7p22.3p22.1 размером более 4,5 млн пн, затронувшая 64 гена, 28 из которых индексированы в OMIM, и дупликация длинного плеча хромосомы 7 в участке 7q36.1q36.3 размером 7,43 млн пн, затронувшая 66 генов, 23 из которых индексированы в OMIM. По всей видимости, у ребенка имеется сложная рекомбинантная перестройка. Представленный случай демонстрирует необходимость сочетания цитогенетических и молекулярных технологий (таких как молекулярное кариотипирование) для эффективной

диагностики аномалий хромосом и генома. Исследование осуществлено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-35-00060).

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА СМИТА-ЛЕМЛИ-ОПИТЦА У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Куркина М.В.¹, Байдакова Г.В.¹, Михайлова С.В.², Захарова Е.Ю.¹, Шехтер О.В.

¹ФГБНУ «Медико-генетический Научный Центр», г. Москва

²ФГБУ Российская детская клиническая больница, г. Москва

Введение. Синдром Смита-Лемли-Опитца (ССЛО) (OMIM #270400) — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с нарушением метаболизма холестерина. Частота заболевания 1 на 20000-40000 новорожденных. Данное заболевание характеризуется множественными врожденными аномалиями и умственной отсталостью. В настоящее время идентифицирован ген *DHCR7*, ответственный за развитие данного синдрома. Этот ген кодирует 7-стеролредуктазу, необходимую для биосинтеза холестерина. Мутации в данном гене приводят к недостаточной активности микросомального фермента 7-дегидрохолестерол редуктазы. Вследствие чего происходит накопление 7-дегидрохолестерина в плазме и клетках пациентов с ССЛО, вызывая нарушение их функции. *DHCR7* локализован на хромосоме 11q13. В настоящее время известно более 165 мутаций, и с каждым годом молекулярно-генетический анализ подтверждает новые. Выявлена строгая зависимость между характером мутации и тяжестью клинических проявлений.

Цель исследования. Молекулярно-генетическая и биохимическая диагностика синдрома ССЛО.

Материалы и методы. Биохимическая диагностика ССЛО основана на определении концентрации в биологическом материале (плазме крови) трех диагностически значимых параметров: повышение концентрации 7-дегидрохолестерина, 8-дегидрохолестерина и понижение концентрации холестерина. Комбинация концентраций этих трех веществ является наиболее достоверным маркером данного заболевания. Нами было обследовано 107 детей (возраст от 0 до 6 лет).

Результаты. Диагноз ССЛО был верифицирован биохимическими (методом газовой хромато-масс-спектрометрии) и/или молекулярно-генетическими методами у 7 детей: концентрация 7-дегидрохолестерина составила от 55 до 563 мкМ/л (норма: 5 — 10 мкМ/л), 8-дегидрохолестерина — от 38 до 502 мкМ/л (норма: 5 — 10 мкМ/л), холестерина — от 148 до 1750 мкМ/л (норма: 2140,00 — 8226,00 мкМ/л). ДНК-диагностика была проведена 3 пациентам. Выявлены две ранее описанные мутации: p.Leu157Pro, p.Thr93Met. В одном случае была обнаружена только одна мутация, в другом — мутаций обнаружено не было, что может быть обусловлено присутствием крупных делеций в гене.

Закключение. Разработан комплексный подход к диагностике ССЛО с применением современных биохимического и молекулярно-генетического методов.

ЭКЗОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ И ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЛЕЙКОЗОВ

Лавров А.В.^{1,2}, Смирнихина С.А.¹, Адильгереева Э.П.¹, Чельшева Е.Ю.³, Шухов О.А.³, Туркина А.Г.³, Куцев С.И.^{1,2}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, г. Москва

Полноэкзомное секвенирование занимает важное место в поиске новых диагностических и прогностических факторов в онкологии. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — одно из частых онкогематологических заболеваний. Характерная для ХМЛ транслокация t(9;22)(q34;q11.2) в стволовой кроветворной клетке приводит к образованию химерной тирозинкиназы BCR-ABL. Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) позволяют с высокой эффективностью достигать и контролировать ремиссию. У части пациентов возможна отмена токсичной и дорогостоящей терапии с сохранением ремиссии. К сожалению, у 50% пациентов после отмены терапии не возникает ремиссия. В настоящее время не существует надежных прогностических факторов безопасности отмены терапии ИТК. Кроме того, от 10 до 25% пациентов изначально отвечают на стандартную терапию ИТК неудовлетворительно и для выделения этой группы пациентов также нет надежных прогностических маркеров. Цель нашей работы — выявить новые потенциальные молекулярные прогностические факторы при ХМЛ методом полноэкзомного анализа. Были отобраны 4 пациента с оптимальным ответом на терапию ИТК (экспрессия *BCR-ABL* <1% и цитогенетический ответ 0% метафаз, содержащих Ph-хромосому через 6 месяцев терапии) и 4 с неудачей терапии (*BCR-ABL* >1% и/или цитогенетический ответ >10%). А также 3 пациента с сохранением ремиссии и 3 пациента с рецидивом на фоне отмены терапии ИТК. Экзомное секвенирование провели с использованием набора для обогащения экзона и оборудования Ion PGM (LifeTechnologies). Во всех группах пациентов удалось выявить генетические варианты в генах, ассоциированных с опухолевыми процессами: в 11 генах (*ANKRD35*, *FCRL3*, *ATP7B*, *IGHV4-31*, *ANPEP*, *DNAH9*, *CCDC165*, *LRP2*, *FANCD2*, *KLB*, *MAGEC1*) у пациентов, достигших оптимального ответа, в 3 генах (*MORN2*, *TMX4*, *PTCRA*) у пациентов с неудачей терапии, в 3 генах (*CYP1B1*, *ALPK2*, *IRF1*) у пациентов с рецидивом и в 1 гене (*PARP9*) у пациентов со стойкой ремиссией при отмене терапии ИТК. Обнаруженные варианты могут являться новыми генети-

ческими маркерами эффективности терапии ИТК и возможности без рецидивной отмены ИТК при ХМЛ.

ДИАГНОСТИКА МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н.

Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

Цель: выделение критериев диагностики митохондриальных заболеваний у детей.

Материалы и методы: комплекс методов клинического обследования, исследование биохимических маркеров митохондриальных заболеваний (КЩС, уровни лактата и коэнзима Q10 в крови, экскреция органических кислот), молекулярно-генетические методы.

Результаты. В результате комплексного клинико-лабораторного обследования были выявлены 67 пациентов, страдающих митохондриальной патологией. У 2/3 из них (n=46) были выявлены заболевания, обусловленные дефектами митохондриальной ДНК (1-я группа), у 1/3 (n=21) — заболевания, вызванные мутациями ядерной ДНК (2-я группа). В 1-й группе у 1/2 пациентов был определен синдром Кернса-Сейра (полная и неполная формы), связанный с митохондриальной делецией. Более чем у 1/3 больных (n=16) выявлены синдромы MELAS и MERRF. Редко встречающиеся формы патологии (4 нозологические формы, в том числе синдром NARP) были установлены у отдельных пациентов (n=7). Во 2-й группе почти 1/2 больных (n=12) страдала подострой некротизирующей энцефаломиопатией Ли (Leigh); у 3 детей определен синдром LBSL, у 2 — синдром Барта. Более редко встречающиеся формы (4 формы, в том числе синдром Альперса) установлены у 4 пациентов. Ряд нозологических форм (синдромы Кернса-Сейра, MELAS, MERRF, NARP, Ли, LBSL, Барта, Альперса) имели достаточно четкие клинико-лабораторные критерии диагностики — совокупность клинических признаков, данные МРТ, экскреции органических кислот. Эти больные обоснованно направлялись на молекулярно-генетическое исследование. Диагностика 5 форм патологии (энцефаломиопатия с кардиомиопатией, энцефаломиопатия с пирамидно-экстрапирамидным синдромом, офтальмоплегическая энцефаломиопатия, энцефаломиопатия с резкой задержкой физического развития, синдром деплеции митохондриальной ДНК 7) была связана с длительным дифференциально-диагностическим поиском, необходимостью молекулярно-генетического исследования и митохондриальной и ядерной ДНК. Дополнительным критерием диагностики митохондриального заболевания служил низкий показатель коэнзима Q10 в крови.

Выводы. Значимыми критериями диагностики митохондриальных заболеваний являются результаты клинического, нейрорадиологического и биохимического обследования, что во многих случаях позволяет

установить форму патологии и направить ребенка на определенное молекулярно-генетическое исследование.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ПОЧЕК

*Первунина Т.М.^{1,2}, Костарева А.А.¹, Злотина А.А.¹,
Моисеева О.М.¹, Грехов Е.В.¹, Морозов К.А.¹,
Вершинина Т.Л.¹, Эрман М.В.²*

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

Введение. Врожденные пороки сердца и почек имеют высокую распространенность у детей и оказывают серьезное негативное влияние на здоровье, развитие и функциональные способности. Возрастает значение генетических факторов, в частности, генетических мутаций, лидирующих в факторах риска аномалий развития.

Цель исследования. Изучение вклада генетических факторов в формирование сочетанных пороков сердца и почек у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 25 детей с сочетанными врожденными пороками сердечно-сосудистой и мочевой систем в возрасте от 1 месяца до 18 лет (средний возраст 5,8 лет); мальчиков — 16, девочек — 9. Полногеномный высокоразрешающий цитогенетический анализ проведен на секвенаторе нового поколения. Сравнительная геномная гибридизация проводилась на сканере Agilent Technology.

Результаты: У 3 из 25 детей выявлены известные хромосомные аномалии (1 — трисомия 21, 2 — делеция DiGeorge chromosome region). При этом необходимо отметить отсутствие у этих пациентов характерных для данных синдромом фенотипов. Еще у 5 из 25 больных выявлены микроструктурные аномалии хромосом, приводящие к изменениям в следующих генах:

1 — дупликация в гене DHFR (дигидрофолат-редуктаза), являющемся ключевым ферментом во внутриклеточном метаболизме фолатов, участвующий в регуляции экспрессии некоторых транскрипционных факторов (NKX2.5, TBX1, TBX20), необходимых для формирования сердца в эмбриогенезе.

2 — дупликация гена ZNF649 — транскрипционный фактор — с доменом типа «Цинковые пальцы», участвующий в кардиогенезе и нефрогенезе.

3 — дупликация гена NPHP1 Nephrocystin 1, ассоциированного с различными вариантами цилиопатий.

4 — дупликация гена NNT (nicotinamide nucleotide transhydrogenase), который является белком внутренней мембраны митохондрий и компонентом электрон-транспортной дыхательной цепи.

5 — делеция LCLAT1 (lysocardiolipin acyltransferase 1). Продукт экспрессии данного гена катализирует аци-

лирование лизокардиолипина (кардиолипин–фосфолипид, ключевой компонент внутренней мембраны митохондрий) и наиболее активно экспрессируется в сердце, печени, почках, локализуясь в эндоплазматическом ретикулуме.

Заключение. Учитывая высокую распространенность малых структурных хромосомных поломок у детей с врожденными пороками, информативно включение в протоколы ведения детей с сочетанными пороками сердца и почек цитогенетического анализа для более точного определения терапевтической и хирургической тактики относительно пациента.

ДНК-ДИАГНОСТИКА МЕТОДОМ NGS У ПАЦИЕНТА С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ

Поляк М.Е., Бурмистров Д.С., Филин А.В.,
Заклязьминская Е.В.

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени Б.В. Петровского», г. Москва

Введение. Внутрипеченочный семейный холестаз (ВСХ) — группа редких наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний с частотой 1:50 000 — 1:100 000. Мутации в генах *ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4* приводят к нарушению тока желчных кислот и к развитию внутрипеченочного холестаза I, II и III типов, соответственно. Клиническая картина разных видов ВСХ может перекрываться. Результаты ДНК-диагностики используются как для уточнения диагноза, так и для репродуктивного консультирования и пренатальной диагностики.

Цель исследования. Поиск мутаций в генах *ATP8B1*, *ABCB11*, *JAG1*, *NOTCH2*, *UGT1A1* у пациента с фиброзом печени неясной этиологии и с предположением на семейный внутрипеченочный холестаз I типа.

Материалы и методы. Пациент М. (5 лет) был обследован для проведения пункционной биопсии печени. Обследование включало УЗИ органов брюшной полости, общий и биохимический анализ крови, анализ уровня антител к вирусам гепатитов В, С, антител к ВИЧ. Методом ПЦР была проведена амплификация экзонных и прилегающих интронных областей генов *ATP8B1*, *ABCB11*, *JAG1*, *NOTCH2*, *UGT1A1*. Приготовление фрагментных библиотек и секвенирование на платформе Ion Torrent осуществлялось по протоколу. Генетические варианты были также подтверждены секвенированием методом Сенгера. Оценка функционального значения выявленных вариантов проводилась с помощью биоинформатических ресурсов PolyPhen2, SIFT, SNPs&GO.

Результаты. В гене *ATP8B1* был обнаружен генетический вариант с неустановленным клиническим значением p.A862T (с.G2586A) в гетерозиготном состоянии; в гене *ABCB11* была выявлена мутация с.2178+1 G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона, и генетический вариант с неустановленным клиническим значением p.V1112F (с.T3334G). Генетические варианты

p.A862T и p.V1112F оцениваются биоинформатическими ресурсами как потенциально патогенные. Для подтверждения диагноза аутосомно-рецессивного заболевания обычно достаточно обнаружения 2-х патогенных замен. Выявлено 3 замены, однако для двух из них клиническое значение не известно. Точно установить тип ВСХ у данного пациента можно только после проведения семейного исследования.

Заключение: методом NGS были одновременно проанализированы 2 гена, мутации в которых приводят к развитию семейного внутрипеченочного холестаза. Протяженность генов делает проведение ДНК-диагностики довольно дорогостоящим. Методы NGS могут оптимизировать ДНК-диагностику.

РОЛЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ НИМАННА-ПИКА ТИП С.

Прошлякова Т.Ю.¹, Захарова Е.Ю.¹, Байдакова Г.В.¹,
Букина Т.М.¹, Михайлова С.В.², Ильина Е.С.²,
Руденская Г.Е.¹, Ключников С.А.³

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва

²ФГБУ Российская детская клиническая больница Минздрава России, г. Москва

³ФГБНУ Научный центр неврологии, г. Москва

Введение. Болезнь Ниманна-Пика тип С (НПС) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание нервной системы из группы лизосомных болезней накопления. Диагностика заболевания сопряжена со многими трудностями, поэтому использование новых биохимических маркеров может существенно ускорить постановку диагноза. В исследованиях лаборатории НБО МГНЦ составлен алгоритм диагностики болезни НПС и проведен анализ чувствительности и специфичности для 2х биохимических маркеров: оксистеролов (холестан-3,5,6-триола и 7-кетохолестерола) и хитотриозидазы.

Материалы и методы. На основании селективного скрининга на болезнь НПС в работу было принято 200 образцов плазмы крови пациентов. Анализ биохимических маркеров оксистеролов проводился с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС. Анализ активности хитотриозидазы проводился стандартным флюориметрическим методом.

Результаты. Повышенные показатели биохимических маркеров обнаружены у 21 пациента из 200 исследуемых: у 6 пациентов повышена только концентрация оксистеролов, у 10 — повышена только активность хитотриозидазы, у 5 пациентов выявлены повышенные показатели обоих биохимических маркеров. Согласно разработанному в лаборатории алгоритму, на основании измеренных показателей, проведен полный анализ генов *NPC1* и *NPC2* для 11 пациентов с повышенной концентрацией оксистеролов. У 4 пациентов выявлены мутации в компунд-гетерозиготном состоянии в гене *NPC1*. У всех 4 пациентов с подтвержденным диагнозом НПС были выявлены повышенные показатели обоих биохимических маркеров.

Выводы. Концентрация оксистеролов и активность хитотриозидазы — два биохимических маркера, определение которых может значительно упростить и ускорить постановку диагноза НПС.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕРМЕНТОЗАМЕЩАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ЭЛОСУЛЬФАЗА АЛЬФА У РОССИЙСКОГО БОЛЬНОГО С СИНДРОМОМ МОРКИО А (МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ IV А ТИПА)

Семячкина А.Н.¹, Давыдова Ю.И.¹, Харабадзе М.Н.¹, Воскобоева Е.Ю.², Новиков П.В.¹, Захарова Е.Ю.²

¹НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, г. Москва

Цель: показать положительные результаты, впервые проведенного в России, патогенетического лечения ферментозамещающим препаратом элосульфаза альфа больного с синдромом Моркио А (мукополисахаридоз IV А типа).

Препарат элосульфаза-альфа в России не зарегистрирован, поэтому решение о необходимости лечения по жизненным показаниям было получено на основании заключения Консилиума, составленного и подписанного группой ведущих специалистов, занимающихся разработкой и решением проблем мукополисахаридозов. Закупка препарата и лечение ребенка проводились в соответствии с разрешением Росздравнадзора и правилами отпуска лекарств фирмой производителем «BioMarin». Оплата препарата осуществлялась за счет средств регионального бюджета (Республика Саха).

Ребенок Вадим М., 12 лет находится под наблюдением отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики с 5 лет. Диагноз синдрома Моркио А был поставлен на основании совокупности фенотипических признаков и результатов лабораторных методов исследования (повышение показателей почечной экскреции кератансульфата, низкая активность лизосомального фермента N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазы в лейкоцитах периферической крови: 0,01 нМоль/мг/17 час, при норме 6,6-19,2 нМоль/мг/17 час; наличие двух миссенс-мутаций в гене *GALNS* — p.Gly44Val/p.Trp230Arg, первая из которых выявлена впервые).

Согласно инструкции элосульфаза альфа вводится из расчета 2 мг/кг массы тела. Препарат выпускается во флаконах емкостью 5 мл; 1 мл раствора содержит 1 мг элосульфаза альфа. Масса тела больного -31 кг, на этом основании расчетная доза элосульфаза альфа для ребенка составляет 62 мг, что соответствует 12 флаконам препарата.

В клинической симптоматике мальчика наряду с типичными признаками синдрома Моркио А (карликовый рост, килевидная деформация грудной клетки I-II степени, вальгусная установка коленных суставов, короткая шея, увеличение объема и тугоподвижность крупных суставов и гиперподвижность мелких (меж-

фаланговых), грубоватые черты лица, умеренная гепатоспленомегалия, помутнение роговицы и тугоухость I степени, нормальный интеллект) зарегистрирована выраженная мышечная гипотония, приведшая ребенка к инвалидной коляске и обусловленная, вероятнее всего, отложением кератансульфата в цервикальном канале.

На фоне патогенетического лечения четкая положительная динамика стала отмечаться с 6-го внутривенного введения элосульфаза альфа. Она проявлялась в уменьшении степени выраженности грубоватых черт лица, улучшении самочувствия, исчезновении «четок» и «браслеток», нормализации размеров печени и селезенки, уменьшении мышечной гипотонии. Через 6 месяцев лечения больной стал опираться на ноги и мог стоять самостоятельно в течение нескольких минут, придерживаясь 3-х ходунков. Реакций на введение препарата не было. Ребенок продолжает получать лечение.

Таким образом, продемонстрирована эффективность патогенетической терапии ферментозамещающим препаратом элосульфаза альфа. Положительная динамика со стороны скелетных изменений, нарастание двигательной активности больного существенно повысило качество его жизни. Следует надеяться, что более раннее начало ферментозамещающего лечения поможет больным с синдромом Моркио А предотвратить формирование тяжелых инвалидизирующих расстройств, привязывающих их к инвалидной коляске.

КЛИНИЧЕСКАЯ, ГОРМОНАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДВУХ СЛУЧАЕВ СИНДРОМА ОЛГРОВА

Тозлян Е.В.¹, Сухоруков В.С.¹, Захарова Е.Ю.²

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, г. Москва

Актуальность: синдром Олгрова (Allgrove syndrome) или синдром «трех А» (Triple-A syndrome, AAAS) — редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, поражением нескольких органов и систем. Классический синдром характеризуется триадой признаков: алакрия (отсутствие слез); ахалазия (нарушение моторики пищевода с функциональной обструкцией его дистальной части); аддисонизм (хроническая надпочечниковая недостаточность). Также характерны различные симптомы поражения центральной, периферической и вегетативной нервной системы, которые могут развиваться через годы и даже десятилетия после ранних симптомов. В основе заболевания лежат дефекты гена AAAS, кодирующего регуляторный белок ALADIN (Alacrimia-Achalasia-aDrenal Insufficiency Neurologic disorder). Ген экспрессируется повсеместно во многих тканях организма, но наиболее высоко в надпочечни-

ках, гастроинтестинальном тракте и мозге, что объясняет многосистемность поражения. В отечественной литературе описаны единичные случаи этого редкого заболевания. Систематизация уникальных случаев имеет важное значение для изучения клинического полиморфизма и генетической гетерогенности заболевания, поиска наиболее эффективных методов терапии с целью улучшения качества жизни больных с этим тяжелым заболеванием.

Цель: дать клиническую, гормональную и молекулярно-генетическую характеристику случаев синдрома Олгрова.

Материалы и методы: диагноз синдрома Олгрова был нами установлен у 2 пациентов в возрасте 10,5 и 7,5 лет, соответственно. Анализ гена AAAS проводился с помощью метода прямого автоматического секвенирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ: клиническое наблюдение 1. Диагноз синдрома Олгрова заподозрен у мальчика 10,5 лет с первичной надпочечниковой недостаточностью после исключения у него Х-сцепленной адренолейкодистрофии. Обращали внимание сочетание первичной надпочечниковой недостаточности с алакримией и ахалазией, а также отягощенность семейного анамнеза (близкородственный брак и наличие сибсов, девочек 1,5 мес. и 3,5 лет, умерших в данном возрасте, причина смерти не установлена, вероятнее от надпочечниковой недостаточности, как проявлении синдрома Олгрова). При гормональном обследовании отмечено выраженное повышение уровня АКТГ > 1250 пг/мл, при норме до 46 пг/мл, низкий уровень кортизола $< 27,6$ нмоль/л (норма 55–690), повышенный уровень ренина — 58,8 (норма 4,4–46,1 мКМЕ/мл), 17ОН-прогестерон был в норме 1,2 нмоль/л (норма 1,0–6,0). При молекулярно-генетическом исследовании гена AAAS выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.709delC, не описанное в базах данных по мутациям и полиморфизмам, приводящее к преждевременной терминации белка. Клиническое наблюдение 2. У девочки 7,5 лет был заподозрен синдром Олгрова в связи с жалобами на отсутствие слез с рождения (алакримия), сухость кожных покровов, плохие зубы (постоянно на лечении у стоматолога), затруднения при глотании твердой пищи (не может глотать таблетки), моторную неловкость, особенности походки, затруднения в обучении, сложности в общении со сверстниками. При гормональном обследовании уровень АКТГ — 55,6 (норма менее 46 пг/мл, при стрессе до 100), кортизол — 398,21 (норма 185–624 нмоль/л), активность ренина плазмы в норме. Проведена проба с синактеном-депо с целью исключения скрытой надпочечниковой недостаточности, уровень кортизола через 24 ч. после введения синактена-депо составил 1500 нмоль/л, что исключило надпочечниковую недостаточность (НН) у девочки в настоящий момент, но не исключает развитие НН в последующем. Для подтверждения диагноза синдром Олгрова девочке проведена ДНК-диагностика. При молекулярно-генетическом исследовании гена AAAS выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.856C>T, приводящее к замене p.Arg286Term в гомозиготном состоянии, описанное в международной базе данных по мутациям HGMD (CM 10151). Проведена ДНК диагностика родителей и сибса пробанда. У сибса пробанда — девочка 1 год 4 месяца — не выявлено семейной мутации p.Arg286Term. Мать и отец пробанда являются носителями семейной мутации. Выводы: данные наблюдения подчеркивают необходимость включения синдрома Олгрова в алгоритм дифференциальной диагностики первичной надпочечниковой недостаточности у детей, а также у детей с изолированными проявлениями, такими как алакримия и ахалазия пищевода. Дополнительные методы исследований помогают уточнить диагноз, а современные методы молекулярно-генетического анализа, помимо точного диагноза, позволяют проводить медико-генетическое консультирование семей для оценки рисков и возможности пренатальной диагностики при планировании в конкретной семье последующего деторождения.

ВАРИОМНЫЙ АНАЛИЗ ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛЬНОГО АУТИЗМА (СИНДРОМА АСПЕРГЕРА)

Юров И.Ю.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,4}, Зеленова М.А.^{1,2,4}, Строганова Т.А.⁴, Юров Ю.Б.^{1,2,4}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

²Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

³«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, г. Москва

⁵ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

ВАРИОМНЫЙ АНАЛИЗ ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛЬНОГО АУТИЗМА (СИНДРОМА АСПЕРГЕРА)

Юров И.Ю.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,4}, Зеленова М.А.^{1,2,4}, Строганова Т.А.⁴, Юров Ю.Б.^{1,2,4}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

²Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

³«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России,

г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, г. Москва

⁵ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

Синдром Аспергера (высокофункциональный аутизм) характеризуется трудностями в социальном взаимодействии, ограниченным репертуаром интересов/занятий и четырехкратным (по некоторым данным — восьмикратным) преобладанием мужского пола. Распространенность заболевания варьирует от 1:250 до 1:5000. Примечательно, что изучения вариаций числа копий последовательностей ДНК (CNVs) при данном заболевании проводились крайне редко. В настоящей работе были исследованы 15 мальчиков с синдромом Аспергера (4–17 лет) с помощью вариомного анализа — молекулярного кариотипирования в сочетании с оригинальной биоинформатической технологией. У двух мальчиков были обнаружены дупликации в участках Yq11.222 и Yq11.223q11.23 (размер: 0,28 и 1,9 млн пн, соответственно). У пациента с дупликацией Yq11.222 также были обнаружены делеции в генах *KRT6C*, *OTOA* и *PAK3*, ассоциированного с умственной отсталостью и вовлеченного в геномную сеть аксонального наведения. У одного ребенка была выявлена делеция в участке 3p22.1p21.32 с во-

влечением кластера генов цинковых пальцев и гена CCK. В других случаях были выявлены делеции генов *ANKFY1*, *SLC19A3*, *LYAR*, *CHIT1*; трипликации в генах *RHBDD1* и *SHISA5*; дубликации генов *MXRA5*, *WWP2*, *ZNF264*, *AURKC* и *SLC6A14*; делеции первого экзона гена *NDE1* и 5-8 экзонов гена *WT1*; трипликация 13 экзонов гена *LPA* (*APOA*). Настоящее исследование демонстрирует то, что вариомный анализ позволяет определять гены-кандидаты такого клинически и этиологически гетерогенного заболевания, как синдром Аспергера. Следовательно, дальнейшее изучение вариома (совокупности клинически значимых CNVs) в расширенной когорте детей с высокофункциональным аутизмом является оправданным. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-35-00060).

МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ IN SILICO ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГЕНОМНОЙ ПАТОЛОГИИ

Юров И.Ю.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,4}, Васин К.С.^{1,2,4}, Юров Ю.Б.^{1,2,4}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

²Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

³ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России, г. Москва

⁴ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

На современном этапе развития геномики человека использование биоинформатических методов является необходимым для интерпретации полученных данных, поиска генов-кандидатов, анализа геномных ассоциаций и определения молекулярных/клеточных механизмов заболеваний. К подобным технологиям можно отнести приоритизацию генов, которая позволяет оценивать патогенность геномных перестроек и ассоциировать вариабельность последовательностей ДНК с определёнными фенотипическими проявлениями. В настоящей работе предложена биоинформатическая технология приоритизации геномных вариаций, основанная на анализе эпигеномных, протеомных и метаболомных баз данных. Межклеточная вариабельность экспрессии генов была выбрана определяющим критерием классификации патологических и приоритизации геномных состояний. Для тестирования предложенной технологии были исследованы 286 вариомов (совокупность изменений копийности последовательностей геномной ДНК) пациентов с умственной отсталостью, аутизмом и/или врождёнными пороками развития, полученных методом молекулярного кариотипирования. В результате исследования были выявлены 6 генов-кандидатов, изменения последовательности ДНК которых можно

рассматривать как ассоциированные с нарушениями психики: *KALRN*, *TM2D3*, *CYP39A1*, *DIAPH3*, *ATP11B* и *STOX2*. При анализе анеуплоидии (трисомии хромосомы 21 или синдрома Дауна) с помощью данной биоинформатической технологии были обнаружены гены-кандидаты патологии головного мозга при этом заболевании: *CXADR*, *GABPA*, *APP*, *TIAM1*, *SYNJ1*, *SON*, *ATP50*, *TTC3*, *HMG1*, *PDXK*, *SUMO3*, *S100B*. Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение данной технологии для приоритизации генов и процессов-кандидатов, позволяет определить генетические механизмы нарушения психики. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект №14-35-00060).

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА СУБТЕЛОМЕРНОЙ ДЕЛЕЦИИ КОРОТКОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 6

Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Зеленова М.А.^{1,2,3}, Ратников А.М.¹, Юров И.Ю.^{1,2,4}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

²Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

³ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России, г. Москва

Субтеломерные делеции короткого плеча хромосомы 6 являются редкой хромосомной патологией, и обладают ярко выраженной клинической гетерогенностью, для которой характерны задержка психомоторного развития, умственная отсталость, нарушение развития речи, потеря слуха, микроаномалии развития, офтальмологические нарушения, патология сердца, почек и головного мозга. Разнообразие фенотипических проявлений делеций в участке 6p25 обуславливает необходимость описания новых случаев с использованием высокоразрешающих методов сканирования генома для определения корреляции генотип-фенотип. В настоящей работе представлен случай делеции 6p25.3p25.2, обнаруженной методом серийной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) у девочки 7-ми лет с умственной отсталостью, фокальной (симптоматической) эпилепсией, врождённым пороком сердца, гипертелоризмом глазных щелей и частичной атрофией зрительного нерва. Данный метод позволил выявить аномалию размером более 3 млн пн. Перестройка затронула 35 генов, 15 из которых индексированы в OMIM. Среди последних необходимо отметить гены *FOXC1* и *FOXC2*, которые относятся к транскрипционным факторам семейства forkhead и играют значительную роль в регуляции различных процессов в эмбриональных тканях, развития органов зрения и сердца, а также функциони-

рования головного мозга. Мутации в генах *TUBB2A* и *TUBB2B*, затронутых данной перестройкой, также ассоциированы с патологией головного мозга. Следует отметить, что в делетированном участке находится ген *SERPINB6*, ранее ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью. Данное нарушение является типичным для делеций короткого плеча хромосомы 6, однако соответствующих фенотипических признаков у описываемого пациента не наблюдается. Помимо этого, необходимо отметить, что у девочки обнаружена фокальная эпилепсия, что не было ранее описано при подобных геномных аномалиях. Таким образом, можно сделать вывод о том, что участок *6p25.2p25.3* является критическим для микроделеционного синдрома, причиной которого является субтеломерная делеция *6p25*, наблюдаемая у данного пациента. Исследование осуществлено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-15-00411).

НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АУТИЗМЕ

Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,4}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

²Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, г. Москва

³ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, г. Москва

Молекулярно-цитогенетические исследования свидетельствуют о широкой межиндивидуальной и межклеточной вариабельности генома нервных клеток, связанной с хромосомными (геномными) мутациями и нестабильностью. Примечательно, что геномная нестабильность в клетках головного мозга является одним из механизмов нервно-психических заболеваний (Yurov et al., 2001; Iourov et al., 2006; Vorsanova et al., 2010). В ходе данного исследования были изучены межклеточные геномные вариации в клетках 12 постмортальных образцов детей с аутизмом и контроля из банка тканей Мэрилэндского Университета (NICHD Brain and Tissue Bank for Developmental Disorders at the University of Maryland, Baltimore, USA). Анализ хромосомных аномалий с использованием многоцветовой FISH, иммунно-FISH и оригинальной методики интерфазного хромооосомоспецифичного окрашивания хромосом в 50000 клетках головного мозга показал статистически значимое трехкратное увеличение уровня хромосомной (геномной) нестабильности в виде анеупloidии хромосомы X в префронтальной коре головного мозга детей с аутизмом по сравнению с мозжечком и контрольными образцами. Помимо этого, были также выявлены дополнительные перестроенные хромосомы 15. Далее, образцы были ис-

следованы с помощью высокоразрешающего молекулярного кариотипирования (разрешение: 1 тыс. пн и более). Сканирование генома с помощью данной технологии подтвердило наличие мозаичных форм анеупloidии хромосомы X и перестроенной хромосомы 15. В 3 образцах был выявлен ранее неописанный вид геномной нестабильности, представляющий собой значительное увеличение количества CNV (вариаций числа копий последовательности ДНК) в геноме. При среднестатистическом числе CNV в геноме, варьирующем от 150 до 1000, в этих образцах количество CNV составляло около 10000 в двух образцах, а в третьем — около 60000. Важно отметить, что в другой области головного мозга этих пациентов подобной формы нестабильности обнаружено не было. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что нестабильность генома в нейронах головного мозга при аутизме за счет нарушения функционирования нейронных сетей может играть значительную роль в патогенезе этого нервно-психического заболевания. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-35-00060).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ЛЕША-НИХАНА

Яблонская М.И.¹, Новиков П.В.¹, Папиж С.В.¹, Агапов Е.Г.¹, Комарова О.Н.¹, Харабадзе М.Н.¹, Захарова Е.Ю.²

¹НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН г. Москва

Синдром Леша-Нихана — редкое наследственное заболевание из группы нарушений обмена пуринов, обусловленное недостаточностью фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГФРТ) вследствие мутаций в гене *HPRT1*. Частота синдрома Леша-Нихана 1: 235 000 — 1: 380 000 живорожденных. Тип наследования X-сцепленный. Клинически заболевание характеризуется двигательными нарушениями, напоминающими церебральный паралич, в сочетании с когнитивными и поведенческими расстройствами (аутоагрессией) и гиперпродукцией мочевой кислоты с развитием уратной нефропатии, а у взрослых больных — подагрического артрита. У отдельных детей формируется хроническая почечная недостаточность.

Под нашим наблюдением находились два не родственника друг другу мальчика с синдромом Леша-Нихана, диагноз которым был установлен в возрасте 8 лет и 1 года 4 месяцев и подтвержден выявлением мутаций *c.23-25delCTG c.610C>G*, соответственно, в гене *HPRT1* в гемизиготном состоянии. Обе мутации были описаны ранее в базе данных HGMD. Заболевание манифестировало на первом году жизни — у более старшего ребенка с 6 месяцев, у младшего — с 4 месяцев в виде беспокойного поведения, запорокивания

головы, задержки психомоторного развития. У обоих детей в анализах мочи определялось большое количество солей мочевой кислоты, в биохимических анализах крови отмечалась гиперурикемия. К 1 году — 1 году 2 месяцам у обоих детей сформировался характерный комплекс двигательных нарушений в виде диффузной мышечной гипотонии и генерализованной дистонии, отмечавшейся при попытках активных действий и эмоциональном напряжении. У ребенка более старшего возраста также имелись бросковые гиперкинезы, пирамидная недостаточность в ногах и выраженные признаки аутоагрессии с кусанием губ и пальцев рук. У ребенка 1 года 4 месяцев была диагностирована хроническая почечная недостаточность III В стадии, вероятнее всего обусловленная гипоплазией обеих почек. Обоим больным рекомендовано соблюдение диеты с ограничением пуринов, водного режима, щелочное питье, курсы лечебного массажа, ноотропных и седативных препаратов. Старший ребенок получает аллопуринол 50 мг в сутки с целью снижения гиперпродукции мочевой кислоты. Назначение аллопуринола мальчику младшего возраста противопоказано из-за наличия почечной недостаточности; у него рассматривается вопрос о возможности пересадки почки.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КАРИОТИПИРОВАНИЕ У РЕБЕНКА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ И ЭПИЛЕПСИЕЙ

Яблонская М.И.¹, Юров И.Ю.^{1,2,3}, Сахарова Е.С.¹

¹Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России,

г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

³ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, г. Москва

Систематическая идентификация малых несбалансированных аномалий генома в мировой клинической практике показала, что вариации числа копий ДНК — микроделеции и микродупликации — вносят существенный вклад в диагностику заболеваний у детей с нарушением нервно-психического, физического развития и эпилепсией. Исследование вариаций генома проводится на основе технологий полногеномного сканирования на ДНК-микроматрицах (array CGH) и молекулярной цитогенетики (флуоресцентная гибридизация *in situ* — FISH). В отделении раннего возраста наблюдалась девочка с 6 месяцев до 1,5 лет с синдромом множественных врожденных пороков развития головного мозга (атрофией лобных, височных долей, гипоплазией стволовых структур, червя мозжечка), с врожденным пороком сердца (аневризмой и дефектом межпредсердной перегородки), выраженной задержкой психомоторного развития, симптоматической эпилепсией со сложными парциальными и

генерализованными приступами. Эпилептические приступы появились в 5-месячном возрасте и окказались малочувствительными к антиконвульсантам. Имелись множественные микроаномалии развития лицевой области и пальцев кистей и стоп: брахицефалия, выступающий срединный шов в области лба, круглое лицо, «треугольный» рот, короткий нос с выступающими вперед ноздрями, широкая переносица, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, укорочение II-V пальцев кистей и стоп, гипоплазия ногтей на руках и ногах, искривление I пальцев кистей, проксимальное расположение I пальцев стоп. У ребенка были исключены TORCH-синдром, наследственные болезни обмена, моногенная наследственная патология (синдром Коффина-Сириса); цитогенетическое исследование установило нормальный женский кариотип. В результате молекулярного кариотипирования с помощью array CGH была обнаружена микроделеция длинного плеча хромосомы 2 в регионе 2q37.3 и микродупликация длинного плеча хромосомы 5 в регионе 5q13.2. Клиническая картина у больной в основном соответствовала известному микроделеционному синдрому 2q37.3. Имевшийся дополнительный признак — порок развития головного мозга — возможно, обусловлен микродупликацией в регионе 5q13.2, которая не описана в базах данных патогенных и непатогенных вариаций числа копий.

СЛУЧАЙ ЧАСТИЧНОЙ ТРИСОМИИ ПО ДЛИННОМУ ПЛЕЧУ ХРОМОСОМЫ 4 У НОВОРОЖДЕННОГО

Якубовский Г.И.¹, Шумская Е.И.¹, Пилипенко Ю.Н.²

¹ГБУ РО ОКПЦ, г. Рязань

²ГБУ РО ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой, г. Рязань

Частичная трисомия по длинному плечу хромосомы 4 характеризуется низкой массой тела при рождении, краниофациальным дисморфизмом, высокой частотой врожденных пороков сердца (50%) и мочеполовой системы (30%), выраженной задержкой психомоторного развития. В 90% случаев один из родителей является носителем сбалансированной транслокации. Нами наблюдалась новорожденная с данной патологией: девочка от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания с 8-ми недель гестации, анемией, хронической фетоплацентарной недостаточностью и задержкой развития плода в 3-м триместре. Роды были первые, срочные, самопроизвольные, с маловодием и двукратным обвитием пуповины вокруг шеи плода. Масса при рождении — 2660 гр., рост — 47 см, окружность головы — 34 см и груди — 32 см. Оценка по шкале Апгар — 7-8 баллов. Матери было 25 лет, отцу — 35 лет; здоровы. При осмотре ребенка в раннем неонатальном периоде были выявлены множественные малые аномалии развития: широкая переносица, эпикант, антимоноглоидный разрез глаз, микрогнатия, высокое небо, диспластичные, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, «четырепальцевая» борозда на левой ладони. Отмечалась деформация

левого коленного сустава и его перерастяжение. Детским ортопедом была выявлена патологическая подвижность в левом коленном суставе, врожденный вывих костей голени. На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: левая почка L-образной формы, размером 44x19 мм, лоханка расширена до 7 мм, правая почка не визуализируется. При эхокардиографическом исследовании обнаружен открытый артериальный проток и межпредсердное сообщение. При неврологическом обследовании выявлено перинатальное поражение центральной нервной системы в остром периоде. Цитогенетическое исследование девочки выявило частичную трисомию длинного плеча

хромосомы 4: кариотип 46,XX,der(18)t(4;18)(q31;q23)mat. Кариотип матери: 46,XX,t(4;18)(q31;q23), то есть была выявлена сбалансированная транслокация между хромосомами 4 и 18. Кариотип отца — 46,XY.

Таким образом, у ребенка выявлена дериватная хромосома материнского происхождения, образовавшаяся в результате транслокации хромосом 4 и 18, добавочный материал хромосомы 4. Было произведено катamnестическое обследование ребенка в возрасте 6 месяцев. Масса тела — 6 кг. Психомоторное развитие соответствует 4-месячному возрасту. На нейросонографии выявлена умеренно выраженная внутренняя гидроцефалия.

НЕФРОЛОГИЯ ТЕЗИСЫ

ИЗМЕНЕНИЕ КАРОТИДНЫХ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ СО СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.

Аксенова М.Е., Добрынина М.В., Тутельман К.М., Довгань М.И.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Пациенты с прогрессирующими болезнями почек имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертензия, метаболические нарушения, лекарственная терапия у больных со стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС) могут приводить раннему формированию сосудистого атеросклероза.

Цель исследования. Определить частоту и факторы риска структурных изменений сонных артерий у детей со СРНС.

Материалы и методы. УЗИ высокочастотным датчиком толщины интима/медиа (ИМТ) каротидных артерий было проведено 21 ребенку со СРНС: возраст 2-16 лет ($M_0=12$), $M:D=0,28:0,71$, длительность нефротического синдрома 6-128 мес ($M_0=18$). За нормальные значения ИМТ приняты рекомендованные American Heart Association (2014) уровни. Наряду с общеклиническим обследованием, всем детям проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и ЭХО-кардиография с определением массы миокарда левого желудочка сердца (ИММЛЖ).

Результаты. Утолщение ИМТ выявлено у 11 детей ($q=0,52$), артериальную гипертензию и гипертрофию миокарда левого желудочка имели 13 ($q=0,61$) и 8 ($q=0,38$) пациентов соответственно. Не выявлено зависимости толщины ИМТ от пола, возраста, длительности заболевания и степени активности нефротического синдрома. Увеличение ИМТ характерно для детей со стабильной суточной артериальной гипертензией ($OR=2,07$, $p>0,05$), особенно у больных с сочетанием стабильной артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда ($OR=2,4$, $p<0,05$).

Заключение. Утолщение комплекса интима/медиа каротидных сосудов выявлено более, чем у половины детей со СРНС и характерно для пациентов, имеющих стабильную артериальную гипертензию с гипертрофией миокарда левого желудочка. Утолщение ИМТ может отражать как адаптацию сосудов к артериальной гипертензии так и атеросклеротическое их повреждение.

Ограничения данного исследования: отсутствие динамического исследования ИМТ на фоне стойкой коррекции артериального давления, а также анализа сосудистых изменений в зависимости от вариантов терапии СРНС.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В КРОВИ И МОЧЕ У ДЕТЕЙ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Баширова З.Р.¹, Османов И.М.^{1,2}

¹ГБУ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ»

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России кафедра госпитальной педиатрии №1, г. Москва

Цель: определение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Материалы и методы: Исследование факторов протеолиза при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (АДПБП) было проведено в сыворотке крови и моче у 40 детей (23м:17д), в возрасте от 4 до 16 лет ($11,17\pm4,81$). Контрольную группу составили 10 детей, без патологии почек (5м:5д) в возрасте от 5 до 12 лет ($8,0\pm3,5$). Изучаемые группы по полу и возрасту достоверно не различались ($p>0,05$). Всем детям определялись ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-10, ТИМП-1, ТИМП-2 в сыворотке крови и моче иммуноферментным методом (ИФА) с помощью реактивов ELISA/R&D Systems Quantikine, США; опре-

деление ПАИ-I в плазме крови и моче осуществлялось ИФА методом (реактивы фирмы «Technoclone» (Австрия) на лабораторном приборе Wallac1420 Multilabel Counter (Victor 2) (Финляндия). Для стандартизации мочевых уровней изучаемых факторов протеолиза все показатели у исследуемых детей пересчитывались на содержание креатинина в данной порции мочи.

Результаты: При сравнительном анализе уровней матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови у детей с АДПБП и контрольной группы установлено, что уровни ММП-1 ($p=0,00001$) (16,7 [10,4-31,9] пр. 0,01 [0,01-1,78]), ММП-3 ($p=0,008$) (4,72 [1,20-9,6] пр.0,58 [0,01-2,36]), ТИМП-1 ($p=0,0001$) (401,0 [230,0-939,0] пр. 87,0[56,1-128,0]), ТИМП-2 ($p=0,0008$) (106,5[94,5-134,5] пр. 56,0[48,4-91,0]), ПАИ-I антиген ($p=0,000008$) (92,25[77,95-118,0] пр. 36,6[19,4-53,9] нг/мл) в крови достоверно выше у детей с АДПБП по сравнению с контрольной группой. При сравнении мочевых уровней факторов протеолиза установлено, что уровни ММП-1/Сг в моче ($p=0,00001$) 0,12[0,064-0,31] пр. 0,001[0,001-0,003]), ММП-3/Сг в моче ($p=0,003$) 0,022[0,001-0,05] пр. 0,001[0,001-0,002]), ММП-10/Сг в моче ($p=0,001$) 0,36[0,0-4,83] пр. 0[0-0]), ТИМП-1/Сг в моче ($p=0,04$) 0,14[0,051-0,37] пр. 0,03[0,03-0,08] нг/ммольСг в моче) достоверно выше у детей с АДПБП, а уровень ММП-2/Сг в моче ($p=0,03$) 0,076[0,022-0,12] пр. 0,12[0,108-0,35]нг/ммольСг) в моче у них достоверно ниже по сравнению с контрольной группой.

Заключение: Таким образом, у детей с АДПБП и контрольной группы отмечаются разные спектры направленности факторов протеолиза в крови и моче, что обосновывает перспективность дальнейшего их изучения для определения степени почечного поражения у детей с АДПБП.

ОЦЕНКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В КРОВИ И МОЧЕ В КАЧЕСТВЕ ПОКАЗАТЕЛЯ СТЕПЕНИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ АЛЬПОРТА

Баширова З.Р.¹, Османов И.М.^{1,2}

¹ГБУ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России кафедра госпитальной педиатрии №1, г. Москва

Цель: установить роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче в прогрессировании синдрома Альпорта у детей.

Материалы и методы: В исследование были включены 24 ребенка с синдромом Альпорта в возрасте от 3 до 17 лет (11м:13д). Средний возраст 10,5±0,64 лет. Средняя продолжительность наблюдения составила 48,2±5,74 месяца. Всем детям определялись ММП-1, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 в сыворотке крови и моче иммуноферментным методом (ИФА) с помощью реактивов ELISA/R&D Systems Quantikine,

США; определение ПАИ-I в плазме крови и моче осуществлялось ИФА с помощью реактивов фирмы «Technoclone» (Австрия) на лабораторном приборе Wallac 1420 Multilabel Counter (Victor 2) (Финляндия). Для стандартизации уровня ММП и их ингибиторов в моче все показатели у исследуемых детей пересчитывались на уровень креатинина в данной порции мочи. В зависимости от течения заболевания дети с синдромом Альпорта были разделены на 2 группы: с прогрессирующим и не прогрессирующим течением заболевания ((12 детей (7м:5д), средний возраст 12,36±4,0 лет) и 12 детей (4 м:8д.) средний возраст 9,33±3,84 лет) соответственно). Изучаемые группы по полу и возрасту достоверно не различались ($p>0,05$).

Результаты: При сравнении средних уровней изучаемых факторов в крови и моче группа с прогрессирующим и не прогрессирующим течением не различались ($p>0,05$). Однако при проведении их анализа с суточной потерей белка (СПБ) и скорости клубочковой фильтрации по Шварцу (СКФ), как показателей, отражающих прогрессирование СА установлено, что у детей с прогрессирующим течением СА выявлена корреляционная связь СПБ и ММП-2/Сг в моче ($r=0,63$; $p=0,03$) и ТИМП-1/Сг в моче ($r=0,72$; $p=0,01$); обратная связь между СКФ и ПАИ-I активность/Сг в моче ($r=-0,58$; $p=0,04$). У детей с не прогрессирующим течением СА выявлена корреляционная связь СПБ с ММП-2/Сг в моче ($r=-0,66$; $p=0,01$) и СКФ с ММП-2 в крови ($r=-0,86$; $p=0,02$).

Таким образом, выявленные связи факторов протеолиза с клиническими показателями, отражающими прогрессирование синдрома Альпорта у детей позволяют предположить их важную роль в механизмах прогрессирования заболевания посредством участия в развитии фибротических изменений в почках.

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Бекмурзаева Г.Б.¹, Османов И.М.^{1,2}, Захарова И.Н.³, Баширова З.Р.¹, Мумладзе Э.Б.³

¹ГБУ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ», г. Москва

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России кафедра госпитальной педиатрии №1, г. Москва

³ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России кафедра педиатрии, г. Москва

Инфекция мочевой системы является одной из самых частых патологий среди детей, особенно раннего возраста. Клинические проявления ИМС разнообразны и зависят от остроты воспалительного процесса, возраста и пола ребенка, характера сопутствующих заболеваний.

Наряду с клиническими проявлениями основополагающим в диагностике заболеваний органов мочевой системы, являются лабораторные показатели, и прежде всего анализы мочи. Диагноз пиелонефрита обосновывается при сочетании бактериурии и лей-

коцитурии. Несмотря на наличие рутинных методов исследования мочи для выявления бактериурии в отечественной медицине, остается востребованным вопрос о быстрой и точной идентификации микроорганизмов в биологических материалах, в том числе моче. Последнее обусловлено частым, не всегда обоснованным и вынужденным назначением антибиотиков широкого спектра действия, из-за позднего получения результатов посева мочи и чувствительности к антибиотикам. В результате этого увеличивается антибиотикорезистентность микроорганизмов.

В настоящее время есть разработки применения масс-спектрометрии в медицине на основе времяпролетных МАЛДИ масс-спектрометров (Матрица-Ассоциированной Лазерной Десорбции-Ионизации), основанной на «мягкой» ионизации анализата вместе с летучим органическим веществом — матрицей под действием коротких мощных лазерных импульсов. MALDI-TOF масс-спектрометрия в настоящее время используется для широкого спектра микробиологических исследований, позволяя в одной пробе выявить любой микроорганизм более чем из 4500 существующих видов. Данная система оценивает наличие уникального набора белков неизвестного микроорганизма, имеет быструю и простую подготовку, возможность работы с положительными гемокультурами, мочой, ликвором и жидкими средами, содержащими достаточное количество микроорганизмов. Время анализа составляет от нескольких минут до 1,5 часов. Идентификация микроорганизма проводится по уникальному молекулярному составу: белки и пептиды располагаются в спектре по увеличению массы, давая возможность проведения точной видовой идентификации.

Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии позволяет получить удобный и быстрый для использования клиницистом результат исследования позволяющий своевременно определить вид микроорганизма и начать этиологическую терапию. Таким образом, достигая быстрого клинического эффекта, а также предупреждая развитие необоснованной антибиотикорезистентности.

ИСХОДЫ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Байко С.В.¹, Сукало А.В.^{1,2}, Абросимова Н.Н.³

¹Белорусский государственный медицинский университет,

²Национальная академия наук Беларуси,

³2-я детская городская больница, г. Минск, Беларусь

Введение. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является основной причиной острой почечной недостаточности у детей в возрасте младше 5 лет. До настоящего времени исходы ГУС остаются недостаточно изученными, а литературные данные противоречивы. Выделяют типичный или постдиарейный ГУС (Stx-HUS) и атипичный ГУС (аГУС).

Цель исследования — оценить исходы Stx-HUS и аГУС у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 218 детей, перенесших ГУС в период 2004-2014гг. Медиана возраста 1,6 лет (ИКИ: 0,25-15,33г). 210 детей с Stx-HUS и 8 с аГУС. 149 пациентов (68%) нуждались в диализотерапии. Катамнез заболевания изучен у 126 детей с Stx-HUS, восстановивших функцию почек: 1 группу составили 87 детей, получавших диализ и 2-ю группу — 39 без диализа, катамнез составил 4,5±2,6 и 4±2,3 года, соответственно.

Результаты. Исходы острой фазы аГУС, требовавшей диализа: 1 ребенок умер (25%), 2 (50%) перешли на хронический диализ, восстановление функции почек отмечалось у 1 (25%) с аГУС на диализе и у всех 4 (100%) без диализа. Наиболее неблагоприятные исходы острой фазы Stx-HUS отмечались также в группе диализных пациентов: 4 детей умерло (2,8%) и 8 (5,6%) выписаны с хронической болезнью почек 3-5 стадий, в группе без диализа таких тяжелых последствий не выявлено. В 1 группе чаще отмечались патологические изменения в общем анализе мочи (24,1% против 7,9% во 2-й, $p<0,05$) в виде изолированной протеинурии (19,5%), реже гематурии или их комбинации (по 2,3%); значимая суточная протеинурия (14% против 2,6%, $p<0,05$) и микроальбуминурия (20,7% против 2,6%, $p<0,05$) Артериальная гипертензия (АГ) в 1 и 2 группах диагностирована у 98% и 84,5% детей в остром периоде ГУС, у 84,9% и 78,3% при выписке из стационара, и у 30% и 7,1% в катамнезе. Проведение суточного мониторирования АД (СМАД) позволило выявить гипертензию у 16 пациентов без гипотензивной терапии и у 9 на ее фоне (суммарно у 41,7%) в 1-й группе и у 10 человек (35,7%) во 2-й. У 36,8% детей выявление микроальбуминурии было ранним маркером развития АГ.

Заключение. Тяжелые неблагоприятные исходы ГУС в остром периоде в виде смерти или развития ХБП 3-5 ст. чаще отмечались у детей, получавших диализ по поводу аГУС — в 75% случаев и Stx-HUS — в 8,4%. Отдаленные последствия в виде патологических изменений в моче, суточной протеинурии и микроальбуминурии, АГ также чаще встречались в группе пациентов перенесших диализ. СМАД и определение суточной микроальбуминурии должны рутинно включаться в протоколы обследования детей после перенесенного ГУС.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЕЙ БЕЛКОВ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА С3 И С4, ВИТАМИНА Д У ДЕТЕЙ С ПОСТДИАРЕЙНЫМ ГУС

Байко С.В.¹, Сукало А.В.^{1,2}, Кильчевская Е.В.³, Бегун А.Н.³

¹Белорусский государственный медицинский университет,

²Национальная академия наук Беларуси,

³2-я детская городская больница, г. Минск, Беларусь

Введение. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является жизнеугрожаемым состоянием с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем.

Выделяют постдиарейный ГУС (Stx-ГУС) и атипичный ГУС (аГУС).

Цель исследования — оценить уровни белков системы комплемента C3 и C4, витамина Д при поступлении в стационар, динамику их изменений и их взаимосвязь со скоростью восстановления функций почек у детей с Stx-ГУС.

Материалы и методы. В исследование включен 41 ребенок в острой фазе Stx-ГУС, медиана возраста 2,08 лет (ИКИ: 0,75-9,42): 11 — с потребностью в гемодиализе и 21 — в перитонеальном диализе, 9 — без диализа. Контрольную группу составили 72 пациента, не ранее 6 месяцев после перенесенного ГУС, медиана возраста 6,17 л (1,58-16,08), катамнез 4,34 г (0,5-9,17). Белки системы комплемента C3, C4 и витамин Д (25(ОН)Д общий) определялись при поступлении в стационар (1), после нормализации уровней креатинина крови (2), а также в контрольной группе (3).

Результаты. Медиана уровней комплемента C3 в точке (1) 0,73 (ИКИ: 0,65-0,89 г/л), в (2) 1,18 (1,09-1,29) и в (3) 1,06 (0,94-1,19) ($p_{1-2}, p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$), низкие уровни выявлены в 80%, 4% и 18,4% случаях, соответственно. Медиана значений комплемента C4 в (1) 0,21 (ИКИ: 0,19-0,24 г/л), в (2) 0,35 (0,31-0,39) и в (3) 0,27 (0,24-0,3) ($p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-3} < 0,001$), без снижения уровней данного параметра ниже нормальных значений у всех обследованных.

Медиана значений витамина Д в (1) 6,22 (ИКИ: 3,76-11,85 нг/мл), в (2) 11,18 (5,83-13,44) и в (3) 24,05 (19,65-30,69) ($p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$), низкие уровни (< 30 нг/мл) были в 100%, 100% и 33,8% случаев, тяжелый дефицит витамина Д (< 5 нг/мл) у 25,7%, 12,1% и 0% детей, соответственно. Не выявлено корреляционных связей между уровнями белков системы комплемента, витамина Д и длительностью анурии, диализа и нормализации уровней креатинина в крови.

Заключение. В остром периоде Stx-ГУС отмечается снижение уровней фракции комплемента C3 у 80% детей, отражая активацию альтернативного пути, а также в 100% случаев дефицит и недостаточность витамина Д. Требуется дальнейшие исследования для оценки влияния изменений этих параметров на исход ГУС.

ВЕРИФИКАЦИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ УРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕНАТАЛЬНОГО И РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО УЗИ СКРИНИНГА

Воронина Е.А., Данилюк С.А., Обухов Н.С., Шестакова И.Я., Кобзева С.С.

Челябинская областная клиническая больница № 3, отделение урологии № 2 (детское)

Введение. Доля врожденных пороков развития мочевыделительной системы в структуре хронической почечной недостаточности у детей достигает 65 % (Игнатова М.С. 2003 г). Врожденные обструктивные уропатии составили 43 % среди всех причин, приводящих к формированию хронической почечной недостаточности у

детей в России (Молчанова Е.С. 2011 г). Клиническая диагностика позволяет выявить не более 25 % патологии почек у детей 1-го года жизни и около 55 % у детей до 5 лет. Это обуславливает необходимость проведения ультразвукового скрининга почек в пренатальном периоде и в первые месяцы жизни детей.

Цель исследования. Анализ эффективности пренатального и раннего постнатального УЗИ скрининга для своевременной диагностики обструктивных уропатий у детей.

Материалы и методы. За период с 2010 года по 2014 г в отделении урологии № 2 (детском) Челябинской областной клинической больницы № 3 было обследовано 293 ребенка, у которых порок развития мочевой системы был заподозрен пренатально или постнатально в течение 1-го года жизни. Из них 92 (31,4 %) девочки, и 201 (68,6 %) мальчик.

Результаты. За анализируемый период отмечался ежегодный рост числа детей с пороками мочевой системы. Пренатально порок развития был выявлен у 133 (46 %) детей, постнатально — у 160 (54 %) детей. Средний возраст первичного обследования после родов составлял 6 мес. У 101 (34,47%) ребенка к моменту обследования имели место признаки бактериальной инфекции, у 76 (26%) из них в анамнезе была лейкоцитурия, 25 (8,5 %) из них поступили с клиникой острого вторичного пиелонефрита, 1 с клиникой острой почечной недостаточности, 2 детям потребовалось наложить чрезкожную нефростому для купирования клиники острого пиелонефрита и подготовки к реконструктивной операции.

Врожденный гидронефроз был диагностирован у 119 (40,1%) детей, в соответствии классификацией Лопаткина (1978 г), I ст — у 54 (18,4%), II ст — у 47 (16,04%), III ст — у 18 (6,07 %) детей, у 3 детей имел место гидронефроз тазово дистопированной почки, у 2 подковообразной почки, у 14 диагностирован гидронефроз в сочетании с пузырно мочеточниковым рефлюксом. Обструктивный уретерогидронефроз был выявлен у 56 (19,11%), I ст — у 7 (2,4%), II ст у 11 (3,7 %), III ст у 38 (12,97%) детей, в том числе уретерогидронефроз III ст единственной почки наблюдался у 4, двусторонний уретерогидронефроз III ст сочетания ХПН у 2 детей. У 27 (8,5 %) детей диагностирован ПМР II-III ст, у 48 (16,38 %) — IV-V ст. Удвоение верхних мочевых путей, требующее хирургическую коррекцию диагностировано у 13 (4,4%) детей. Диагноз мультикистоз установлен у 10 (3,4%). Прооперировано 156 (53,24%) из 293 детей, выполнено 215 операций, в 210 (98 %) из них оперативная коррекция носила органосохраняющий характер.

Таким образом, анализ наших наблюдений показал, что качественная пренатальная диагностика, своевременное постнатальное ультразвуковое исследование почек у детей, правильная маршрутизация беременных женщин и детей с подозрением на порок развития почек обструктивного характера позволяет диагностировать характер порока до развития клинических проявлений и выбирать тактику лечения, направленную на сохранение функции почек.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Вялкова А.А., Савельева Е.В., Кулагина Е.П.

ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург

Цель: Установить частоту и структуру заболеваний органов мочевой системы (ОМС) у детей с сахарным диабетом 1 типа в Оренбургской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 320 детей с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) за период 2002-2012 гг. Обследовано 104 пациента (80 детей с СД 1 типа с патологией органов мочевой системы и 24 ребенка с СД 1 типа без патологии почек). Средний возраст детей в основной группе составил $13,3 \pm 4,5$ года (35% мальчиков и 65% девочек); в группе сравнения — $11,2 \pm 3,1$ года (мальчиков — 41,7%, девочек — 58,3%). Длительность заболевания составила $7,4 \pm 3,2$ года в основной группе и $3,4 \pm 3,1$ года в группе сравнения, $p < 0,05$.

Результаты: Заболевания ОМС при СД 1 типа диагностированы у 35% детей в возрасте от 1 до 17 лет. Поражение почек выявлено у 40% детей с СД 1 типа в возрасте 13-15 лет, чаще (65%) у девочек ($p < 0,05$). В структуре патологии ОМС преобладают (47,5%) инфекции мочевой системы (хронический пиелонефрит — 42,1%, хронический цистит — 7,9%, вульвит/вульвовагинит — 28,9%, изолированная бактериурия — 21,1%), диабетическая нефропатия (26,3%), дисметаболическая нефропатия (18,5%), аномалии ОМС и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (7,5%).

Установлены ведущие факторы риска формирования патологии почек у детей с СД 1 типа — наследственная отягощенность по патологии почек (47,5%), перинатальные факторы (85%): обострение хронического и гестационного пиелонефрита у матери ($22,5 \pm 4,2\%$), хроническая внутриутробная гипоксия плода ($17,5 \pm 3,1\%$), угроза прерывания беременности ($38\% \pm 4,3$), задержка ВУРП ($30 \pm 5,1\%$) и недоношенность ($21,3 \pm 3,2\%$); длительность болезни СД ($7,4 \pm 3,2$ года), сочетание с осложнениями СД (85,0%): ретинопатия и катаракта (30%), полинейропатия (62,5%), жировая дистрофия печени (55%), хайропатия (10%), синдром Нобекура (6,25%), липоидный некробиоз конечностей (5%), $p < 0,05$.

Выводы: У детей с СД 1 типа выявлена высокая частота заболеваний ОМС. Установлена взаимосвязь показателей клинического течения нефропатий у детей с СД 1 типа от влияния ведущих факторов риска: медико-биологических, генеалогических и инфекционных факторов.

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Вялкова А.А., Гордиенко Л.М., Кулагина Е.П.

ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург

Цель: разработать информативные критерии ранней диагностики патологии почек при висцеральном ожирении (ВО) у детей.

Методы: обследовано 120 детей в возрасте от 1 до 15 лет: пациенты с тубулоинтерстициальной болезнью почек, ассоциированной с нефролитиазом, хроническим вторичным обструктивным пиелонефритом на фоне ожирения (40 — 1я группа) и без ожирения (40 — 2я группа). Контрольную группу составили 20 детей с ВО без патологии почек и 20 практически здоровых пациентов того же возраста.

Всем детям, помимо общепринятого обследования, определены особенности липидного профиля и углеводного обмена, оценен уровень лептина в сыворотке крови и микроальбуминурия (МАУ).

Результаты: Выявлены достоверные различия показателей у детей с нефропатиями на фоне ВО по сравнению с детьми с патологией почек без ожирения ($p < 0,05$). Доказана однотипность изменений липидного профиля и углеводного обмена у пациентов сравниваемых групп. У детей с нефропатиями на фоне ВО выявлено достоверное повышение уровня триглицеридов сыворотки крови, общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, индекса атерогенности, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности, нарушение толерантности к глюкозе ($p < 0,05$). У 100% пациентов 1ой группы выявлена МАУ, тогда как для 80% детей 2ой группы характерна нормальбуминурия и нормальный уровень сывороточного лептина ($p < 0,05$). У детей с нефропатиями при ожирении выявлена прямая связь уровня сывороточного лептина с количеством МАУ.

Установлена достоверная корреляционная связь между уровнем лептина и показателями липидного спектра у детей с нефропатиями на фоне метаболических нарушений. Доказано, что на повышение уровня сывороточного лептина и нарушение показателей липидного обмена у детей с нефропатиями на фоне ВО ассоциирует с изменениями эхографических показателей структурного состояния почек, внутривисцеральной гемодинамики и парциальным снижением почечных функций.

Выводы: Для диагностики патологии почек у детей с висцеральным ожирением информативными являются комплекс клинико-параклинических показателей: биомаркеры эндотелиальной дисфункции, МАУ, оценка уровня лептинемии, показателей углеводного и липидного спектра крови в сочетании с эхографическими параметрами структурного состояния почек, внутривисцеральной гемодинамики и состоянием функции почек.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ДИЗМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НЕФРОПАТИЯМИ

Грищенко А.В., Фаткина Ю.В., Степаненко Н.П., Терентьева А.А.

Филиал ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России г. Томск

Введение. В последние годы во всем мире отмечается рост частоты обменных нефропатий у детей. Проблема разработки комплексного лечебно-реабилитационно-

го подхода к данной патологии является актуальной. Цель работы. Оценить эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с дисметаболическими оксалатно-кальциевыми нефропатиями на этапах стационар — санаторий.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе специализированного нефрологического отделения детской городской больницы и детского отделения Томского НИИ курортологии и физиотерапии. Включено 38 детей (7-12 лет) с диагнозом: Дисметаболическая нефропатия. Оксалатно-кальциевая кристаллурия. Изучали уровень фосфолипидов в сыворотке крови и утренней порции мочи, β_2 -микроглобулина и нитритов в утренней моче. Комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий включал медикаментозную терапию, физио- и — бальнеотерапию.

Результаты. Содержание общих фосфолипидов у детей с дисметаболической нефропатией в сыворотке крови и моче до лечения было выше, чем у здоровых детей ($p \leq 0,002$). После назначения комплекса реабилитационных мероприятий отмечается значительное снижение фосфолипидов в моче (в 2,6 раз), что может свидетельствовать о положительном влиянии получаемого комплекса на стабилизацию мембран нефроцитов. На фоне проводимой терапии отмечено достоверное снижение уровня β_2 -микроглобулина в утренней моче ($p \leq 0,001$), и имеет место тенденция к стойкому снижению уровня нитритов. Также на фоне лечения при снижении оксалатно-кальциевой кристаллурии, мы отмечаем снижение выделения фосфора с мочой и повышение его в сыворотке крови по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$).

Заключение. Таким образом комплексный подход к реабилитации детей с дисметаболической нефропатией способствует купированию дизурических расстройств, нормализует мочевого осадок, оказывает нефропротективное действие.

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ НА ПЕДИАТРИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ

Елкина Т.Н., Лиханова М.Г., Воронай Л.А.,
Логинова С.А.

ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России г. Новосибирск

Введение. В организации лечебно-профилактической помощи детям большое значение имеет первичная диагностика патологии почек в амбулаторно — поликлиническом учреждении

Цель исследования — особенности диагностики инфекции мочевых путей (ИМП) на педиатрическом участке.

Материалы и методы. Анализ 128 амбулаторных карт на педиатрических участках 4-х детских поликлиник г. Новосибирска.

Результаты. Анализировался первый эпизод ИМП у 31 мальчика и 97 девочек. Острое начало — дизурия, интоксикация и мочевого синдром имели место у 49(38,3%) детей, что послужило основанием для госпитализации в профильный стационар, позволи-

ло уточнить диагноз и выявить — пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — 24(48,9%), мегауретер — 1(2,0%), гидронефротическая трансформация (ГН) — 5(10,2%), обменные нарушения — 19 (38,7%). У 79 (61,7 %) пациентов первый эпизод проявлялся только изменениями в общих анализах мочи (ОАМ) при плановом профилактическом осмотре. Эта группа первый этап обследования проходила на амбулаторно. Оно включало — ОАМ у 79(100%) пациентов, анализ мочи по Нечипоренко у 29(36,7%), проба по Зимницкому у 12(15,2%), микробиологическое исследование у 23(29,1%), исследование солевого состава мочи у 45(56,9%), УЗИ органов мочевой системы у 79 (100%) и консультацию нефролога 56(70,1%) детей. ОАМ подтвердил наличие изменений: лейкоцитурия — 100%, бактериурия документирована у 33(41,7%) детей. Микробиологическое исследование диагностически значимым было у 10 (43,5%) и в 84,2% был представлен E.Coli, у 4-х (17,4%) детей патогенной флоры не выделено. УЗИ органов мочевой системы выявило: пиелозктазия — 27 (34,1%), мегауретер — 1(1,3%), расширение мочеточника -7(8,8%), обменные нарушения 13(16,4%). Плановое обследование в нефрологическом отделении прошли 73 (92,4%), что позволило провести рентгенурологическое обследование и уточнить диагноз: ПМР — 15(20,5%), мегауретер — 1(1,3%), ГН — 4(5,5%), обменные нарушения — 53(72,6%).

Заключение. В 61,7% случаев заболевание впервые было обнаружено по изменениям в ОАМ, выполненном на профилактическом приеме при отсутствии жалоб. Микробиологическое исследование подтвердило традиционную микрофлору для ИМС. Мочевого синдрома, выявленного при плановых профилактических осмотрах, требует детальной расшифровки.

АНАЛИЗ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ НА ПЕДИАТРИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ

Елкина Т.Н., Лиханова М.Г., Пирожкова Н.И.,
Сецова С.Ю.

ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России.
г. Новосибирск

Введение. В системе организации специализированной нефрологической помощи детям амбулаторному этапу уделяется особое внимание, так как именно на этом этапе проводится диспансеризация и реабилитация детей с почечной патологией. Ведущая роль в противорецидивной терапии хронического пиелонефрита (ХП) принадлежит антимикробной терапии.

Цель исследования — оценить рациональность режимов антимикробной терапии хронического пиелонефрита у детей.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 128 амбулаторных карт на педиатрических участках 4-х детских поликлиник г. Новосибирска.

Результаты. Распределение по возрасту: до 3 лет — 13,2%, от 3 до 14 лет — 86,7% и полу: 24,2% мальчиков и 75,7% девочек. 1 группа — обструктивный ХП

39%, 2 группа — дисметаболический вариант ХП 61%. Структура обструктивных уropатий: пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — 30,4%, мегауретер — 1,6%, гидронефротическая трансформация — 7%. Микробиологическое подтверждение было получено у 42(32,8%) — кишечная палочка 36(85,7%), клебсиелла 3(7,1%), энтеробактер 2(4,7%), протей 1(2,3%). Пациенты 1-ой группы в 100% получали антимикробную терапию, из них в 74% были назначены цефалоспорины 15(40,5%) и защищенные аминопеницилины 22(59,4%), а в 26% уросептики. Пациенты 2-ой группы, имея рецидив мочевого синдрома, в 91% получали уросептики, антибактериальная терапия назначалась лишь при неэффективности данной терапии у 8% пациентов, в 9% стартово были назначены антибиотки (защищенные аминопенициллины). В схему противорецидивной терапии у 109 пациентов (85,1%) были включены канефрон и фитосборы 86(78,9%) и 23(21,1%) соответственно. Физиолечение получали 44(34,4%) детей, из них 39(88,6%) с диагнозом ПМР. В результате проводимых реабилитационных мероприятий стойкая ремиссия была достигнута у 38,8% детей, редкие обострения отмечены у 52,6%, частые обострения или непрерывно-рецидивирующее течение наблюдалось у 8,6% пациентов с обструктивными уropатиями.

Заключение. Таким образом, проведенный анализ демонстрирует адекватность проводимой противорецидивной терапии. При проведении антимикробной терапии у детей с рецидивирующим течением ХП требуется микробиологическая расшифровка возбудителя. В реабилитационные схемы необходимо шире включать физиотерапевтические методы.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ NGAL В МОЧЕ ПРИ ОСТРЫХ ПИЕЛОНЕФРИТАХ И ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Еремеева А.В.¹, Длин В.В.², Корсунский А.А.¹, Галеева Е.В.³

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

²НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России

³ГБУЗ ДГКБ №9 им.Г.Н.Сперанского ДЗМ г. Москва

Введение. Инфекции мочевой системы (ИМС) являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, с которыми сталкиваются педиатры. Верификация инфекции мочевых путей (ИМП) и острого пиелонефрита у детей в первичном звене до настоящего времени остается сложной проблемой.

Цель исследования. Изучение клинической и диагностической значимости определения Липокалина-2 ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL) в моче у детей с ИМП и пиелонефритом.

Материалы и методы. Обследовали 30 детей с острым пиелонефритом и инфекцией мочевых путей (ИМП)

в возрасте от 1 года до 16 лет (средний возраст $7,32 \pm 4,52$), в том числе 26 девочек и 4 мальчиков. Верификация диагноза проводилась на основании клинико-лабораторных данных, анамнеза заболевания и инструментального обследования больных. Все дети были распределены на 2 группы: 1-я группа — 15 детей с острым пиелонефритом, 2-я группа — 15 детей с инфекцией мочевых путей. uNGAL измеряли в моче с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) набор (BioVendor Laboratory Medicine).

Результаты. Установлено, что уровень экскреции uNGAL/Cr коррелирует со степенью повреждения паренхимы почек у детей с острым пиелонефритом. В группе детей с острым пиелонефритом выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем экскреции uNGAL/Cr и величиной лейкоцитоза ($r=0,72$; $p<0,05$), а также с уровнем СРБ в крови ($r=0,67$; $p<0,05$). У детей с течением ИМП уровень экскреции uNGAL/Cr не превышал 2,5 нг/мл, а у пациентов с пиелонефритом экскреция uNGAL/Cr была 5,7 нг/мл и более. Установлена сильная прямая корреляционная связь ($r=0,71$; $p<0,05$) между уровнем повышения uNGAL в острый период пиелонефрита и степенью повреждения паренхимы почек у детей с острым пиелонефритом по результатам статической нефросцинтиграфии.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать определение уровня экскреции uNGAL/Cr в моче в качестве дополнительного неинвазивного маркера для раннего выявления поражения почечной паренхимы.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИИ

Зайкова Н.М.^{1,4}, Дан-Думитру Дулап², Сакарэ Виктория², Ушурелу Наталья², Длин В.В.³, Корсунский А.А.⁴, Стратулат Петру¹, Гацкан Штефан¹

¹Институт Матери и Ребенка, г. Кишинев, Молдова

²Центр Репродуктивного здоровья и Медицинской Генетики, г. Кишинев, Молдова

³Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия

⁴Кафедра педиатрии и инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия

Цель: изучение связи полиморфизмов гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) у детей с формированием и прогрессированием рефлюкс-нефропатии (РН), а так же с мочевыми уровнями ангиотензина II (AngII) и трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1) для обоснования ранней терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Материалы и методы. В нефрологическом и уроло-

гическом отделении Центра Матери и Ребенка (Кишинев, Молдова) обследовано 94 ребенка с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст $5,69 \pm 0,44$ лет), из них 65 девочек (69,1%, $\chi^2=6,72$, $p<0,05$). Программа исследования пациентов с ПМР включала ультразвуковое исследование органов мочевой системы с доплерографией, статическую нефросцинтиграфию, клинические анализы крови и мочи, определение уровня мочевины и креатинина в крови, разовое измерение АД, СКФ определялась по формуле Шварца, концентрационная функция почек — по пробе Зимницкого. В утренней моче определяли уровни AngII и TGF- β_1 и пересчитывали на содержание креатинина в данной порции мочи (нг/ммоль креатинина). Все дети с ПМР, на момент исследования мочевых уровней AngII и TGF- β_1 , находились в клинко-лабораторной ремиссии инфекции мочевой системы (пиелонефрита). У всех детей проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена АПФ (I/D) в лаборатории молекулярной генетики человека Центра Матери и Ребенка (г. Кишинев, Молдова). В качестве популяционного контроля для сравнения распределения генотипов и аллелей гена АПФ использовали выборку из 100 здоровых детей (82д/18м), представителей коренной этногруппы, средний возраст — $11,3 \pm 5,4$ лет.

Результаты. Не выявлено различий распределения генотипов АПФ между группой пациентов с ПМР и группой контроля. Показано, что D/D-генотип гена АПФ является независимым фактором риска развития и прогрессирования нефросклероза у детей с ПМР, о чем свидетельствует ассоциация данного генотипа с более высокой степенью ПМР, более тяжелой РН, более частым нарушением концентрационной и фильтрационной функций почек и более значительным повышением мочевых уровней профиброгенных цитокинов. Генотип I/I гена АПФ чаще определялся у больных с низкими степенями ПМР, не осложненными РН, с нормальной СКФ и нормостенурией.

Заключение. Таким образом, установлена связь полиморфизмов гена АПФ у детей с ПМР с формированием и прогрессированием РН, а так же с мочевыми уровнями AngII и TGF- β_1 , что обосновывает терапию иАПФ.

ПРЕДИКТОРЫ ИНИЦИАЦИИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ПМР

Зорин И.В., Вялкова А.А.

ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург

Цель исследования — установить предикторы формирования интерстициального повреждения почек (ТИПП) у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР).

Проведено комплексное обследование сопоставление комплекса клинических, лабораторных, инструментальных показателей 148 детей в возрасте от 1 года до

17 лет с рефлюкс-нефропатией (РН) ($n=108$) на разных стадиях нефросклероза и детей с ПМР без признаков интерстициального повреждения ($n=40$).

Всем детям проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценка количества альбуминурии, показатели внутривисцеральной гемодинамики, определение в моче цитокинов и факторов роста: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ТФР- β . Установлены факторы формирования рефлюкс-нефропатии, имеющие наибольшую распространенность у детей с ПМР, а также предикторы инициации почечного повреждения у детей с ПМР: сочетание ПМР с САКУТ; сочетание ПМР с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря; высокая степень ПМР; артериальная гипертензия; длительность атак пиелонефрита; частота рецидивов пиелонефрита; перинатальные факторы; наследственная предрасположенность к патологии органов мочевой системы (ОМС); увеличение продукции и экскреции провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ТФР- β ; протеинурия и микроальбуминурия.

Установлены ведущие предикторы формирования РН у пациентов с ПМР:

1. уродинамические (высокая степень ПМР; сочетание ПМР и аномалий ОМС, сочетание ПМР и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря);
2. артериальная гипертензия;
3. бактериальные (частота и длительность);
4. иммунные (увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и ФНО- α при снижении ИЛ-1; просклеротического ТФР- β ; уменьшение продукции противовоспалительного ИЛ-10);
5. протеинурия (микроальбуминурия);
6. генетические (наследственная предрасположенность);
7. антенатальные (неблагоприятное течение антенатального периода);
8. гемодинамические (снижение систолической скорости кровотока (V_s), диастолической скорости кровотока (V_d)).

Выводы: Доказано, что при выявлении 4 и более факторов инициации ТИПП можно с вероятностью 93% прогнозировать формирование РН у детей с ПМР.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Зыкова Л.С., Вялкова А.А., Мотыженкова О.В., Любимова О.К.

ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург

Обоснован этиологический подход к диагностике инфекции мочевой системы (ИМС) у детей с учетом видовой принадлежности и биологических свойств урофлоры и копрофлоры для выделения истинного возбудителя ренальной инфекции.

Доказано, что в этиологической структуре ренальной инфекции преобладает высоко вирулентная энтеробактериальная урофлора, чаще эшерихии, протей,

клебсиелла, энтеробактер, а также стафилококки и псевдомонады, обладающие антилизоцимными (АЛА), антиинтерцидными (АИА) свойствами (А.А. Вялкова, В.А. Гриценко, 2002; А.А. Вялкова, 2012).

Установлены ведущие механизмы инфицирования мочевой системы (нарушения уродинамики при аномалиях органов мочевой системы, рефлюкс-уропатии), обменные нарушения при уролитиазе, а также нейрогенная дисфункция мочевого пузыря на фоне соединительно-тканной дисплазии и митохондриальной дисфункции. Выявлены факторы, способствующие активации аутоинфекта (нарушение микробиоты кишечника).

Доказано, что для оптимизации диагностики пиелонефрита необходимо в клиническом диагнозе указать этиологию заболевания на основе выделения истинного возбудителя по результатам бактериологического исследования мочи и форму болезни с определением механизмов патогенеза ИМС у конкретного пациента. Выявлено, что хроническое течение пиелонефрита у 85% пациентов поддерживается высокой АЛА, АИА с персистенцией возбудителя при нарушении микробиоты кишечника как в активную стадию заболевания, так и в ремиссию ренального патологического процесса.

Выводы: Этиологический подход в диагностике пиелонефрита с выделением и идентификацией истинного возбудителя является важным лабораторным критерием пиелонефрита. Диагностика источника инфицирования мочевыводящего тракта возможна путём сопоставления вида и биологических характеристик патогена уротракта и кишечника.

ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Кириллов В.И., Богданова Н.А.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва

Неоднозначность представлений об иммунной доле в патогенезе инфекций мочевой системы (ИМС) диктует продолжение исследований в этом направлении особенно ввиду появления новых высокоразрешающих методологий по оценке иммунного статуса в том числе на уровне локальных механизмов.

Целью исследования явилось определение мочевых концентраций цитокинов (мЦК), соотношенных с содержанием креатинина (пг/ммоль Сг): интерлейкина-2 (мИЛ-2), интерлейкина-4 (мИЛ-4), интерлейкина-6 (мИЛ-6), интерлейкина-8 (мИЛ-8), интерлейкина-10 (мИЛ-10), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (мГМ-КСФ), интерферона γ (мИФ γ), фактора некроза опухоли- α (мФНО- α) у детей с различными вариантами ИМС. В качестве лабораторного метода применялась мультиплексная технология на платформе двулучевого лазерного анализатора, где в качестве твердой фазы использовались микрогранулы, покрытые антителами к ЦК.

Обследовано 29 детей (М:Д = 4:25) в возрасте от 2,5 до 17 лет с острыми проявлениями ИМС (n=18) и с давностью патологии более одного года (n=11). В соответствии с диагностическими критериями ИМС у 16 детей установлен диагноз пиелонефрита (ПН), у 13 — неклассифицированной ИМС или цистита (не ПН). Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей.

Концентрации 3-х ЦК (мИЛ-2, мИЛ-10 и мГМ-КСФ) идентифицированы во всех пробах, мИЛ-6 и мИФ γ у 13 и 16 детей соответственно. Независимо от нозологии ИМС наибольший вклад в суммарную концентрацию ЦК вносил мИЛ-8 (74,3%), значительно меньший — мГМ-КСФ (14,1%) и мИЛ-6 (10,2%) и лишь незначительный — мИЛ-10 (1,0%) и мИФН (0,4%). При ПН мИЛ-6 достоверно превышал норму ($p<0,01$) и повышенные его значения отмечены примерно у трети детей ($q=0,38$). Не ПН характеризовался лишь одним повышенным значением и его медиана находилась ниже меньшего предела чувствительности. ИФ γ у больных с ПН превышал и нормативы ($p<0,05$), и показатели группы сравнения ($p<0,02$), высокие его уровни отмечены лишь при почечной инфекции. При обоих вариантах мИЛ-8 был повышен ($p<0,00$; $p<0,05$), но в случае ПН в более значительной степени ($p<0,05$). Средние концентрации мИЛ-10 и мГМ-КСФ превышали нормативы только при ПН ($p<0,01$; $p<0,01$), значительно превосходя показатели группы сравнения ($p<0,02$; $p<0,02$).

Таким образом, наибольшие изменения изучаемых ЦК касались пациентов с ПН, что позволяет расширить представления о патогенезе заболевания и может служить одним из диагностических критериев в определении локализации ИМС.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ.

Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва

До сих пор, несмотря на достигнутые успехи в решении проблемы лечения инфекций мочевой системы (ИМС), она остается актуальной, как на этапе ликвидации активных проявлений заболевания в связи с полирезистентностью микрофлоры к препаратам, так и в перспективе ввиду высокой вероятности рецидивов воспаления. Во-многом это обусловлено недооценкой патогенетической составляющей в лечении ИМС.

Целью работы явился анализ существующих альтернатив в лечении ИМС.

Доминирование принципа этиотропного лечения было подвергнуто сомнению на основании сравнительного анализа 2-х групп пациентов, получавших с первых дней активных проявлений ИМС антибактериальные препараты (n=15), и с отсроченным их назначением спустя 4-5 дней, либо не получавших антибактериальную терапию по тем или иным при-

чинам ($n=15$), у которых длительность клинических и лабораторных симптомов составила соответственно ($M \pm SD$), $18,2 \pm 4,3$ и $19,8 \pm 4,0$ дней, т.е. достоверно не отличалась ($p > 0,1$).

Принимая во внимание имеющиеся сведения об эффективности лечения ИМС с помощью антифлоггенов и антиоксидантных субстанций, была проведена оценка результатов иных патогенетических мероприятий, нормализующих уродинамику и оказывающих иммунокорригирующее действие, у детей с острым пиелонефритом. Первый режим включал назначение антибиотиков ($n=24$), второй — тех же препаратов в сочетании с канефроном Н ($n=24$) и третий — канефрона Н и иммуномодулятора — имунофана ($n=24$). Средняя продолжительность клинических проявлений и мочевого синдрома составила при 3-х режимах терапии соответственно ($M \pm SD$): $14,4 \pm 3,8$ и $21,9 \pm 4,3$; $10,6 \pm 2,4$ и $11,9 \pm 1,2$; $9,7 \pm 1,9$ и $12,2 \pm 2,6$ дней, т.е. в группах с использованием канефрона Н+антибиотик и канефрон Н+иммуномодулятор изучаемые показатели были достоверно ниже ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$).

Проспективное наблюдение в течение ближайшего одного года установило 7 рецидивов после первого режима и по 3 рецидива у детей на втором и третьем режиме терапии, при двух последних из которых меньшей продолжительностью по сравнению с пациентами только на антибактериальной терапии ($p < 0,001$; $p < 0,001$). Соответственно в тех же 2-х группах была большей длительность ремиссии ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Таким образом, расширение комплексной терапии ИМС за счет патогенетических мероприятий оказывает положительный клинический эффект как в остром периоде заболевания, так и в отдаленные сроки наблюдения.

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЯ В ОЦЕНКЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МОЧИ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ И ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ.

Кривоносова Е.П.^{1,2}, Летифов Г.М.²

¹МБУЗ «КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону

²ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования — оптимизация терапии и прогнозирование характера течения пиелонефрита (ПН) и дисметаболических нефропатий (ДН) у детей.

Материалы и методы: В исследование включено 125 детей (34 — с острым ПН, 37 — с обострением хронического ПН, 24 — с ДН и 30 — контрольная группа). У всех детей изучались физико-химические свойства мочи методом ХЛ на приборе RFT22028 (Германия).

Результаты: Выявлено усиление ХЛ мочи у преобладающего числа больных ($q = 0,82$) в активной фазе ПН и ДН ($q = 0,83$). При этом у части ($q = 0,15$) больных острым ПН отмечалось выраженное возрастание интенсивности ХЛ мочи, что свидетельствовало об ак-

тивном воспалительном процессе в органах мочевой системы и отражало, на наш взгляд, состояние локальных адаптационных возможностей. Уровень показателей ХЛ мочи был достоверно ($p < 0,05$) выше в группе детей с хроническим ПН по сравнению с острым ПН, что свидетельствует о сохранении усиления процессов свободно-радикального окисления — антиоксидантной защиты (СРО-АОЗ) после стихания активности микробно-воспалительного процесса в мочевой системе, что способствует развитию обострений на фоне уже измененных показателей ХЛ на локальном уровне. Снижение ХЛ мочи регистрировалось у 19 больных (21 %) с длительным часто рецидивирующим течением заболевания, что может говорить об истощении адаптационных возможностей на местном уровне.

У больных ДН значительное повышение интенсивности свечения мочи отмечалось чаще ($q = 0,29$) по сравнению с группой детей, больных ПН. При сочетании ДН и ПН избыточная активность СРО регистрировалась у всех детей. Это указывает на возможность присоединения инфекции при наличии дисметаболических нарушений, а также на вторичный характер кристаллурий. Степень повышенной интенсивности свечения мочи у 37% детей была значительной, превышая 51 у.е.

Заключение: Таким образом, изучение ХЛ мочи имеет наибольшее значение в динамике течения ПН и может говорить об эффективности проводимой терапии, а также играет важную роль в оценке прогноза заболевания. Наличие указанных изменений в системе СРО-АОЗ позволяет рекомендовать использование мембраностабилизирующих препаратов в активной фазе воспалительного процесса для снижения риска хронизации, а в фазе ремиссии — для профилактики возможного обострения.

ДЕТСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ: ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОБУЧЕНИЯ БУДУЩИХ ПЕДИАТРОВ

Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л.

ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России г. Воронеж

Введение. Учитывая возросшие потребности системы здравоохранения, а также требования Федеральных государственных образовательных стандартов необходима оптимизация технологии клинического обучения.

Цель исследования — определить технологии, методы и средства для оптимизации клинического обучения будущих педиатров детской нефрологии.

Материалы и методы. Сплошной аудиторный персонализированный опрос, выполненный с использованием интерактивной системы опроса и тестирования, 115 студентов 6 курса педиатрического факультета после завершения обучения педиатрической нефрологии. Литературный обзор, анализ, синтез, обобщение. Результаты. Большинство студентов (93,9%) согласны, что для оказания надлежащего качества педиа-

трической помощи детям с нефрологическими заболеваниями им необходимы дополнительные знания, 93% — убеждены, что требуется совершенствование практических умений. Несмотря на то, что 75,7% респондентов считают, что целесообразно увеличить продолжительность цикла обучения детской нефрологии, 41,5% — обращают внимание, что необходима прежде всего оптимизация внеаудиторной самостоятельной работы. По мнению 67,8% участников опроса, онлайн-курсы могут повысить эффективность их учебной деятельности. 75,7% студентов отметили, что клиническое обучение должно осуществляться у постели больного. На основании результатов обзора зарубежного опыта для повышения качества подготовки будущих педиатров, учитывая результаты опроса студентов, внедрены следующие технологии обучения и оценивания: обучение, основанное на результатах, онлайн курс для внеаудиторной самостоятельной работы, технология «перевернутый класс», элементы симуляционного и командного обучения, формирующее тестирование с использованием интерактивной системы опроса и тестирования. Разработана и внедрена методика объективной структурированной письменной аттестации. Благодаря оптимизации учебного процесса, достигнуто статистически значимое повышение среднего балла промежуточной аттестации. Дальнейшее совершенствование обучения осуществляется на основе методологии непрерывного улучшения качества.

Заключение. Комплексный анализ текущей практики клинического обучения, в том числе с учетом мнения студентов, а также изучение зарубежного опыта являются важными компонентами непрерывного улучшения качества медицинского образования.

УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К ЛИПОПОЛИСАХАРИДАМ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ И ИХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВЫЙ СОСТАВ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Летифов Г.М., Беловолова Р.А., Хорунжий Г.В.

ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования: Оценка динамики антителообразования к липополисахаридам (ЛПС) грамотрицательных бактерий при различных вариантах течения пиелонефрита (ПН) у детей.

Материалы и методы: Под наблюдением находились 223 больных ПН в возрасте от 1 до 15 лет. Острый ПН был выявлен у 88, хронический ПН — у 135 больных. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста. Уровень антител (АТ) к ЛПС определяли в ИФА. Титр АТ к ЛПС считался диагностически значимым в разведении 1:200 и более или если коэффициент оптической плотности (КОП) был равен или более 2 ед. Исследование проводилось в активной фазе и в динамике течения ПН в фазах частичной и полной ремиссии.

Результаты и их обсуждение: Дебют острого и обостре-

ние хронического ПН характеризовались высокой степенью активности у преобладающего большинства (71,3%) больных, минимальная активность микробно-воспалительного процесса отмечалась у 64 (28,7%) больных с обострением хронического ПН.

В контрольной группе средний уровень АТ к ЛПС составил 0.85 ± 0.12 ед., максимальный титр АТ был выявлен в интервале Ig M и его КОП не превышал 1.40 ± 0.30 ед. В активной фазе ПН, не зависимо от варианта течения, средний уровень АТ к ЛПС был достоверно выше по сравнению с данными здоровых детей. Ведущее место в гуморальном иммунном ответе занимали Ig M — АТ. Их уровень в активной фазе ПН более чем 3 раза превышал данные группы сравнения и уровень АТ, в состав которых входили другие классы Ig. Достоверно ($p < 0.01$) более высокий КОП выявлен у больных с выраженной активностью как острого (5.75 ± 0.31 ед), так и хронического (5.63 ± 0.68) ПН. Наряду с IgM-АТ достаточно высоким был титр IgG-АТ. По сравнению с результатами здоровых детей, их уровень увеличился 2,5-3 раза при остром ПН и высокой активности хронического ПН.

Заключение: Таким образом, при ПН в иммунном ответе на ЛПС грамотрицательных бактерий ведущую роль играют IgM-АТ и Ig G — АТ, определение которых косвенно свидетельствует об уровне антигенной нагрузки и может быть использован как критерий степени эндотоксинемии и напряженности антитоксического иммунитета в различных фазах течения воспалительного процесса при ПН у детей.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНА IL — 10 В МОЧЕ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

Лучанинова В.Н.¹ Семешина О.В.², Маркелова Е.В.¹, Ни А.Н.¹, Тарасова Е.В.³

¹ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России, Владивосток

²КБУЗ «Детская краевая клиническая больница №1», г. Владивосток

³ФГБОУ ВДЦ «Океан», г. Владивосток

Цель исследования — определить функциональную значимость IL — 10 в моче у детей с различными заболеваниями почек.

Материалы и методы. Тестировали цитокин IL — 10 в разовой порции мочи у детей от 4-х до 15 лет, $n = 171$ чел. Группа условно здоровых детей (1 гр.) составила 22 ребенка. Детей с мочекаменной болезнью (МКБ) (2 гр.) было 11, с микробновоспалительными заболеваниями почек (МВЗП), включающие циститы, пиелонефриты как острые, так и хронические (3 гр.) — 129 чел., с гломерулонефритами — ГН (4 гр.) — 31. Для оценки показателей цитокина применяли непараметрическую статистику и анализ качественных данных с использованием пакета прикладных программ Statistica 10, Microsoft Excel 10 («U-критерий Манна-Уитни», Р — значение двустороннее, расчет значения непараметрического критерия корреляции Спирмена-S, среднего значения и среднеквадратичного отклонения).

Результаты. Показатель IL — 10 в моче у здоровых детей составил $445,53 \pm 72,8$ пкг/мл, у детей 2 гр. (МКБ) — $24,24 \pm 1,9$ пкг/мл ($U = 170/0,06, P > 0,05$, по сравнению с детьми 1 гр.), у детей 3 гр. (МВЗП) — $50,03 \pm 22,9$ пкг/мл ($U = 1941/0,005, P < 0,05$), у детей 4 гр. (ГН) — $30,51 \pm 4,1$ пкг/мл ($U = 465/0,0252, P < 0,05$). Следовательно, самый низкий показатель IL-10 в моче обнаружен в группе детей с МКБ, что говорит о высоком риске у этих детей развития воспаления в мочевой системе, учитывая функциональное значение изучаемого интерлейкина. Установлена прямая корреляция (S) показателя IL — 10 в моче у здоровых детей и больных с заболеваниями почек ($S = 0,538$) (данный показатель выше у здоровых детей); у мальчиков показатель выше, чем у девочек ($S = 0,183$). Обнаружены обратные корреляции по показателю Спирмена: при острых заболеваниях почек показатель ниже, чем при хронических ($S = -0,172$); при обострении хронических заболеваний почек показатель также ниже, чем в период ремиссии ($S = -0,199$); при бактериально-воспалительных заболеваниях почек показатель меньше, чем у здоровых детей ($S = -0,267$).

Заключение. У больных детей с различными заболеваниями почек выявлены достоверно низкие показатели IL — 10 в моче, при этом в период обострения они меньше, чем в период ремиссии. Это объяснимо с учетом известных данных о его свойствах: IL-10 — противовоспалительный цитокин, супрессирующий продукцию провоспалительных цитокинов и являющийся существенным ингибитором клеточного иммунитета. Вероятно, чем ниже данный показатель, тем выше уровень провоспалительных цитокинов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКРИНИНГА ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Маврина Л.В.¹, Летифов Г.М.^{1,2}, Порутчикова Ю.А.³, Кислова Н.В.²

¹МБУЗ «Городская больница № 20», г. Ростов-на-Дону

²ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

³Управление здравоохранения г. Ростова-на-Дону, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования: Оценить скрининговые возможности УЗИ для ранней диагностики врожденных аномалий органов мочевой системы (ОМС) у детей.

Материалы и методы: Скрининг патологии ОМС проводился 3894 новорожденным детям. Все дети обследовались по стандартам: клиническим, лабораторным, с обязательным проведением УЗ исследования в возрасте от 1-го до 3-х месяцев. В зависимости от полученных результатов повторное УЗ исследование проводилось через 1, 3, 6 и 9 месяцев.

Результаты: При первичном УЗ исследовании была выявлена патология ОМС у 1070, т.е. у 27,5% детей. В том числе: пиелозктазия у 1019 новорожденных (95,4%), агенезия почки у 2-х (0,18%), гипоплазия и дистопия

почки у 4-х (0,37%), киста почки у 2-х (0,18%), удвоение чашечно-лоханочного комплекса у 9 чел. (0,85%), расширение устья мочеточника у 23 чел. (2%), «фетальная» почка у 11 чел. (1%). Дети с пиелозктазией были разделены на 3 группы: 1 группа — размер лоханки от 5 до 10 мм (947 чел., 93%), 2 группа — размер лоханки от 10 до 15 мм (49 чел., 5%), 3 группа — размер лоханки более 15 мм (23 чел., 2%), у 15 детей из этой группы пиелозктазия была выявлена антенатально. При проведении контрольного УЗ исследования к 1 году у детей из 1 группы пиелозктазия не подтверждалась в 534 случаях (56,4%). У 18 детей (1,9%) из 1 группы на первом году жизни отмечалась инфекция мочевой системы (ИМС) и при проведении рентгенологического обследования в стационаре были выявлены аномалии развития, в том числе пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дивертикул мочевого пузыря, клапан уретры. Во 2 и 3 группах расширение лоханок к 1 году сохранялось. Все дети из 3 группы были направлены в нефрологическое отделение стационара для проведения рентгеноурологического исследования.

Заключение: УЗ исследование ОМС может применяться как основная скрининговая методика у детей на первом году жизни. Повторное УЗИ почек следует проводить с интервалом в 1-3 месяца в зависимости от выраженности расширения лоханок. Дети с антенатально выявленной пиелозктазией нуждаются в проведении УЗ исследования на первом месяце жизни. Показанием для проведения УЗИ в динамике является сохраняющаяся пиелозктазия у детей, достигших 1 года.

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ГИДРОНЕФРОЗОМ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.

Мамбетова А.М., Шабалова Н.Н.

Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

Введение. В развитии артериальной гипертензии (АГ) при заболеваниях почек ведущую роль отводят ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Важными факторами в развитии АГ при врожденном гидронефрозе являются длительности обструктивного синдрома и особенности соединительной ткани, связанные с наследственным предрасположением.

Цель исследования — оценка влияния степени тяжести дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на формирование АГ у детей с врожденным гидронефрозом и выявить роль длительности обструктивного синдрома в развитии АГ.

Материалы и методы. Обследовано 69 больных в возрасте от 3-х до 17-ти лет. По срокам устранения обструкции выделены 4 группы: 1-я - 19 детей, на 1-м году жизни; 2-я — 19 детей, в 2-3 года; 3-я — 21 детей, в 4-7 лет; 4-я — 10 детей, после 7-ми лет. Степень

тяжести ДСТ оценена в соответствии с Российскими рекомендациями. Всем больным проведено полное нефро-урологическое обследование с суточным мониторингом артериального давления.

Результаты. Установлено, что у 76,8% больных имеется средняя и тяжёлая степени тяжести ДСТ, у 23,2% — лёгкая. Выявлено повышение одного или обоих гормонов у 73,9% больных. При средней и тяжёлой степенях тяжести ДСТ концентрация ренина в 3 раза выше, чем при лёгкой ($p < 0,01$). Оценка продукции ренина и альдостерона, в зависимости от времени устранения обструкции, выявила, что концентрация ренина во всех группах более высокая, чем в контрольной ($p < 0,05$) и максимальна у детей оперированных на 1 году жизни. Концентрация альдостерона высокая во всех группах, в сравнении с контрольной ($p < 0,05$), максимальна у детей, оперированных после 7 лет. АГ выявлена у 36,2% больных. Частота АГ в 2 раза чаще при средней/тяжёлой степенях тяжести ДСТ и возрастает с увеличением длительности обструкции: при коррекции порока после 3-х лет до 43%, при коррекции после 7-и лет — до 60%. У всех детей с АГ имеется гиперпродукция одного или обоих гормонов. У 44% повышен только ренин, у 16% — только альдостерон, у 40% повышены оба гормона. В группе детей, оперированных после 7 лет, гиперальдостеронизм отмечен у 70% детей. Особенностью детей с АГ и поздней коррекцией порока было наличие у 40% изолированного гиперальдостеронизма (гиперенимический вариант АГ).

Заключение. Синдром АГ при врожденном гидронефрозе развивается на фоне активации РААС, преобладает гиперенимический вариант. Степень тяжести ДСТ и длительность нарушения пассажа мочи являются определяющими факторами стимуляции РААС и развития АГ.

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФЕКАЛЬНЫМ ЭНТЕРОКОККОМ

Мельникова Е.А.¹, Лучанинова В.Н.², Зайцева Е.А.², Андреева Т.С.²

¹ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1», г. Владивосток

²ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток

Введение. В последние годы все большее значение в этиологии заболеваний приобретают грамположительные кокки, в том числе *Enterococcus faecalis*. Частота его встречаемости, как этиологического фактора инфекции мочевой системы, за последние 15 лет увеличилась.

Цель исследования — выявление особенностей течения инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), ассоциированной с *Enterococcus faecalis*.

Материалы и методы. Анализ 1300 бактериологических исследований мочи, проведенных в 2009–2013 гг. в многопрофильной детской больнице.

Результаты. Выявлено, что удельный вес *E. faecalis*, как этиологического фактора ИМВП, колеблется от

11,8 до 34,0% случаев в урологическом и нефрологическом отделениях, до 52,9 — 76,4% в отделениях новорожденных. Данный микроорганизм чаще выделяется из мочи девочек с ИМВП (60,8%), у детей до 1 года, включая новорожденных (32,7%) среди пациентов в возрасте от нескольких дней до 17 лет. Выявлена также сезонная зависимость: *E. faecalis* чаще определялся весной (больше в апреле). Отмечено также, что в единичных случаях уропатоген выделялся одновременно из мочи, полученной обычным путем, и из нефростомы, а также из почки интраоперационно. Кроме того, в 6% случаев микроб был выделен из мочи и слизи содержимого влагища у девочек. У одного пациента с терминальной стадией ХПН, находящегося на перитонеальном диализе, *E. faecalis* был тестирован в диагностическом титре в моче и перитонеальной жидкости. У 25,9% пациентов выявлены микробные ассоциации *E. faecalis* с другими уропатогенами, больше (в 19,4%) с *E. coli*. Из клинических симптомов ИМВП энтерококковой этиологии преобладали умеренно выраженные симптомы интоксикации. Температура в диапазоне 37,1 — 39,0°C была выявлена у 35,8% пациентов. Болевой, дизурический симптомы встречались намного реже — в единичных случаях. 86,3% штаммов данного уропатогена показали высокую адгезивную способность с индексом адгезивности более 4,0. У пяти штаммов индекс адгезивности был выше — 7,44. У этих же штаммов выявлена высокая ферментативная активность. У *E. faecalis*, выделенного из мочи новорожденных детей с ИМВП, определена множественная и высокая резистентность к антибактериальным препаратам.

Заключение. Таким образом, выявленные особенности течения ИМВП, ассоциированной с *E. faecalis*, и свойств изучаемого уропатогена помогут определить тактику эмпирической антибактериальной терапии, учитывая природную резистентность данного микроорганизма к цефалоспорином.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРКАЛЬЦИУРИИ У ДЕТЕЙ Г. БАРНАУЛА

Михеева Н.М., Текутьева Н.А., Лобанов Ю.Ф.

ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава РФ, г. Барнаул

Актуальность. Гиперкальциурия является наиболее частой причиной развития мочекаменной болезни (МКБ). В детском возрасте данное метаболическое нарушение нередко сочетается с такими патологическими состояниями как энурез и рецидивирующие инфекции мочевой системы (ИМС).

Цель исследования: оценка клинко-лабораторных проявлений гиперкальциурии у детей г. Барнаула.

Материалы и методы. В исследование было включено 54 ребенка г. Барнаула в возрасте от 1 месяца до 18 лет с подтвержденной гиперкальциурией по уровню кальция/креатининового коэффициента. У всех больных изучен генеалогический анамнез, проведены общеклинические и биохимические исследования с опре-

делением в сыворотке крови и моче содержания кальция, фосфора, мочевины, креатинина.

Результаты. Средний возраст обследованных составил $7,0 \pm 0,72$ года. До года было 3(5,6%) детей, от года до 3 лет — 14(25,9%), 4-6 лет — 15(27,8%), 7-14 лет — 14(25,9%) и старше 14 лет — 8(14,8%) детей. Среди обследованных мальчиков 26(48%), девочек — 28(52%). Отягощенная наследственность по обменным нарушениям в виде МКБ была выявлена у половины обследованных детей — 28(51,9%). Гиперкальциурия сочеталась с ИМС у 7(13%) обследованных детей. Энурез был выявлен у 7,4% детей. При этом у 2(3,6%) пациентов уже в детском возрасте диагностирована МКБ. При оценке клинической картины заболевания отечный синдром в виде пастозности лица, век отмечен у 17(31,5%) пациентов. Дизурический синдром был выявлен у 6(11,2%) детей, при этом 4(7,4%) ребенка имели энурез, а у 2(3,8%) отмечались болезненные или «прерывистые» мочеиспускания. В мочевом осадке более чем у половины обследованных детей (55,2%) определялся микропротеин. Микрогематурия выявлена у 3(5,6%) детей. Канальцевые дисфункции в виде гиперстенурии определялись у 15(27,8%) детей.

Заключение. У детей с гиперкальциурией регистрируется высокая частота отягощенной наследственности по обменным нарушениям, что свидетельствует о наличии факторов генетической предрасположенности в развитии данного патологического состояния. Наиболее часто отмечается сочетание гиперкальциурии с ИМС. При этом регистрируются случаи формирования МКБ уже в детском возрасте. В клинической картине у детей с гиперкальциурией преобладающими являются отечный синдром и дизурические проявления. Статистически значимо чаще у детей с гиперкальциурией в мочевом осадке выявляется микропротеинурия ($p < 0,05$) и у трети регистрируются канальцевые дисфункции.

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГООБМЕНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРАКТИВНЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ.

Морозов С.Л., Шабельникова Е.И., Длин В.В., Гусева Н.Б.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

В патогенезе нейрогенной дисфункции мочевого пузыря большую роль отводят нарушениям вегетативной регуляции. Однако в последнее время все большее внимания уделяется нарушению биоэнергетики детрузора.

Целью работы было определить состояние энергетического обмена у детей с ГАМП в зависимости от тяжести заболевания и установить в динамике состояние клеточного энергообмена после проведенной энерготропной терапии.

Клиническая характеристика групп и методы обследования. Было обследовано 35 детей с ГАМП в возрасте от 5 до 14 лет. Всем больным проводилась функци-

ональная оценка состояния нижних мочевых путей на уродинамической установке (Medtronic DUET, США). Дети с клиническими проявлениями ГАМП были разделены на три группы в зависимости от тяжести нарушений мочеиспускания.

Для диагностики нарушений клеточного энергообмена у детей с ГАМП проводилось определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах периферической крови по методу A.G. Averson Pears в модификации Р.П. Нарцисова, с последующей визуальной оценкой (исходный уровень, после трех месяцев терапии L-карнитином в дозировке 30-50 мг/кг/24ч и через три месяца после окончания терапии). Результаты. При оценке исходного уровня активности СДГ составила $17,4 \pm 2,01$ у.е. (норма 18-23), и была снижена у 63% обследуемых, причем достоверно более выраженное снижение уровня СДГ отмечалось у детей из II и III групп больных. В динамике через 3 месяца терапии L-карнитином уровень СДГ в лимфоцитах крови был достоверно выше исходного уровня ($p < 0,05$) и составлял $20,9 \pm 1,13$ усл. ед. Значительное увеличение уровня СДГ наблюдалось у всех больных, и у 92% больных его уровень находился в пределах нормы.

Через 3 месяца после отмены терапии уровень СДГ достоверно снижался ($p = 0,0006$), но был выше исходных значений. Была установлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня СДГ ($r = -0,7$; $p < 0,05$) в зависимости от степени выраженности ГАМП.

Выводы. Таким образом, у большинства детей с ГАМП выявляются нарушения энергетического метаболизма в виде снижения уровня сукцинатдегидрогеназы.

Установлено, что уровень СДГ нормализуется после проводимого лечения, однако спустя три месяца после окончания терапии снижается, при этом не достигая исходного уровня активности, что обосновывает применение повторных курсов препаратов L-карнитина.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ МОНОСИМПТОМНОГО ЭНУРЕЗА У ДЕТЕЙ.

Морозов С.Л.¹, Длин В.В.¹, Гусева Н.Б.², Слонимская М.М.¹, Тонких Е.В.³

¹«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва.

² Детская ГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, г. Москва

³Воронежская медицинская Академия

Введение. Важную роль в этиологии моносимптомного энуреза играет нарушение ритма секреции антидиуретического гормона нейрогипофиза. Нарушение циркадного ритма секреции вазопрессина и уменьшение его выброса в ночные часы приводят к полиурии с образованием большого количества не концентрированной мочи, что в свою очередь ведет к переполнению мочевого пузыря и непроизвольному мочеиспусканию, причем число подобных случаев среди пациентов с ночным энурезом достигает 25-100 %. Целью исследования стала оценка эффективности и

безопасности препарата минирин таблетки подъязычные в терапии моносимптомного энуреза у детей.

Материалы и методы: в исследование были включены 20 детей (15 мальчиков, 5 девочек), в возрасте от 6 до 16 лет, страдающие первичным ночным энурезом. Минирин в форме подъязычных таблеток назначался в соответствии с рекомендациями производителя сроком на 12 недель в начальной дозе 0,12 мг 1 раз в день (на ночь, натошак). В случае недостаточного эффекта доза увеличивалась до 0,24 мг. Контрольное обследование проводилось через 14, 45 и 90 дней после начала лечения.

Результаты и их обсуждение: после 3-х месячного курса приема подъязычных таблеток минирин у 18 из 20 детей наблюдалась полная ремиссия (отсутствие ночного энуреза), у 2 — существенное улучшение (уменьшение числа эпизодов энуреза более, чем на 50%). У всех пациентов была купирована вечерняя полидипсия, ночная полиурия, осмолярность мочи в ночное время превысила дневную. Увеличение дозировки препарата потребовалось 3 мальчикам старше 14 лет. В нашем исследовании побочных эффектов, характерных для приема десмопрессина, зарегистрировано не было.

Выводы: Таким образом, минирин в форме подъязычных таблеток позволяет быстро купировать симптомы энуреза, а высокая эффективность препарата делает целесообразным его использование в качестве препарата выбора у детей с моносимптомным энурезом.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ХБП) НА РАННИХ СТАДИЯХ.

Насташева Н.С., Стахурлова Л.И., Гурович О.В., Звягина Т.Г., Жданова О.А., Де Систо Бутова Л.В., Горчева Е.Е.

ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, г. Воронеж

Цель работы. Проанализировать длину, массу, индекс массы тела (ИМТ) у детей с ХБП 1-2 стадии в начале 21 века и с 10 летним интервалом.

Материал и методы исследования. Проведено исследование длины, массы тела и ИМТ у 107 детей с ХБП 1-2 стадии в 2001-2002 годах (1 группа) и 2011-2012 годах (2 группа). Основным этиологическим диагнозом ХБП у обследованных явилась инфекция мочевой системы (ИМС), протекавшая на фоне обструкции мочевых путей или на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, или на фоне нейрогенного мочевого пузыря у 136 детей (66,0%). Обе группы больных были идентичны по полу, месту проживания (город/село), но отличались по возрасту: 1 группа — средний возраст $11,1 \pm 3,9$ лет, 2 группа — $9,3 \pm 4,5$ лет ($p < 0,003$). Для сравнения параметров физического развития пациентов с ИМС использованы стандарты нормального физического развития детей, предложенные ВОЗ (2006г.). Нами использован Z критерий длины, массы и ИМТ.

Результаты. Длина и масса тела детей с ИМС были

близки «нормальному развитию» (среднее равно 0 и стандартное отклонение равно 1). Однако установлены достоверные различия показателей физического развития детей с ИМС по сравнению со стандартами ВОЗ. Так, в 1 группе больных средняя Z оценка длины тела мальчиков была $0,21 \pm 1,1$; во 2 группе — $0,6 \pm 1,4$; Z оценка массы тела мальчиков соответственно — $0,84 \pm 1,1$ и $1,07 \pm 1,2$ и Z оценка ИМТ мальчиков — $0,02 \pm 1,2$ и $0,46 \pm 1,3$ соответственно в 1 и 2 группах. У девочек среднее значение Z критерия длины было $0,25 \pm 1,2$ в 1 группе и $0,47 \pm 1,4$ во 2 группе; Z критерий массы тела — $0,23 \pm 1,1$ и $0,71 \pm 1,3$ соответственно и ИМТ — $0,02 \pm 1,2$ и $1,4 \pm 1,3$ соответственно группам больных.

Выявлены значимые различия в средних значениях Z критерия массы тела у больных 1 ($0,34 \pm 0,16$) и 2 ($0,81 \pm 0,6$) групп, $p < 0,05$.

Заключение. Таким образом, физическое развитие детей с ХБП 1 и 2 стадий, где этиологией является ИМС на фоне врожденных аномалий мочевых путей у 66,0%, имеет отличие от стандартов физического развития, предложенных ВОЗ. Больные дети, наблюдаемые в последние годы, отличаются от пациентов 10-летней давности достоверно большей массой. Видимо наши данные отражают общую тенденцию изменения физического развития детей в последнее десятилетие.

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Нестеренко О.В., Елизарова С.Ю., Сидорович О.В.

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, г. Саратов

Ведение. Развитие очагов нефросклероза при пиелонефритах идет через хроническое воспаление. Однако классические факторы риска развития фиброзной рубцовой ткани не могут полностью объяснить различия в скорости их формирования и частоте рецидивов у различных больных. Значимость нарушений липидного спектра в патогенезе и прогрессировании хронической болезни почек изучены в первую очередь при гломерулонефритах и уже имеющейся почечной недостаточности.

Цель работы: изучение липидного статуса у детей с вторичным пиелонефритом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 детей с вторичным хроническим пиелонефритом. У 60% детей уровень общего холестерина (ОХС) оставался в диапазоне желательных значений, 25% входили в группу умеренного риска (ОХС 4,4-5,15 ммоль/л) и 15% имели высокий риск гиперхолестеринемии (ОХС более 5,18 ммоль/л). У 25% детей также отмечено повышение уровня триглицеридов (ТГЦ) выше оптимального. У 25% отмечено снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее желательного (1,0 ммоль/л.) Мы не получили достоверных различий по уровню ОХС в группах детей с частыми и редкими рецидивами. Также не было выявлено различий среди детей с вторичным обструктивным и необ-

структивным пиелонефритом. Мы изучали липидный спектр у детей, которые имели историю хронического пиелонефрита с рецидивами, однако на доступных исследованиях у них не выявлено признаков нефросклероза. ОХС у них составил $3,87 \pm 0,63$ ммоль/л, умеренно повышенный уровень отмечен у 20,8%. ТГЦ $0,88 \pm 0,4$ ммоль/л, высокий у 22%, ЛПВП $1,12 \pm 0,28$ ммоль/л, снижение у 35% больных, ЛПНП $2,46 \pm 0,64$ ммоль/л. У больных, имеющих признаки поражения почечной паренхимы, ситуация складывалась иначе. ОХС у них был достоверно выше — $4,52 \pm 0,63$ ммоль/л ($p < 0,01$), повышение уровня отмечено у 58,3%, при этом средний риск у 37,5% и высокий у 20,8%. Наибольшие различия мы получили по уровню общего холестерина.

Заключение. У детей с очагами нефросклероза выявлен более высокий уровень холестерина сыворотки крови. Учитывая то, что гипер — и дислипидемия являются потенциально модифицируемым фактором прогрессирования хронической болезни почек, данные могут явиться предпосылкой для контроля за уровнем липидного спектра у детей, выделения группы с детей гиперхолестеринемией и назначения им гипохолестериновой терапии в комплексном лечении.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Нестеренко О.В., Елизарова С.Ю., Горемыкин В.И., Королева И.В., Сидорович О.В.

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, г. Саратов

Введение. Применение иммуносупрессивных препаратов селективного действия является перспективным направлением в терапии рецидивирующего нефротического синдрома у детей.

Цель: оценить эффективность и безопасность иммуносупрессивной терапии при нефротическом синдроме у детей.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 12 детей (10 мальчиков и 2 девочки) в возрасте от 5 до 14 лет, получавших лечение в клинике факультетской педиатрии с диагнозом нефротический синдром.

Результаты. Отмечено существенное улучшение показателей крови (снижение СОЭ, лейкоцитоза, холестерина, нормализация протеинограммы, уровня креатинина, мочевины) и мочи (исчезновение протеинурии). Удалось снизить дозу преднизолона до поддерживающей у всех больных. У половины больных в период ремиссии преднизолон был полностью отменен. У детей значительно уменьшился кушингоидный синдром. 9 из 12 больных вошли в стойкую ремиссию на фоне прием ЦсА, у 3 из 12 произошел рецидив после действия провоцирующего фактора, что потребовало смены препарата на производное микофеноловой кислоты (Селлсепт). 1 ребенку ЦсА отменен в связи с развитием деструктивной пневмонии после

перенесенного гриппа, еще 1 ребенок перестал принимать ЦсА по экономическим соображениям, однако у обоих пациентов после прекращения приема препаратов рецидива не последовало.

Побочные эффекты в виде преходящей тошноты отмечались у 2 детей, гипертрихоз у 2 детей, гингивальная гиперплазия у одного ребенка. Лечение проводилось под контролем уровня креатинина и СКФ, что у всех больных было в пределах нормы.

Выводы: лечение нефротического синдрома иммуносупрессивными препаратами селективного действия эффективно, препараты достаточно хорошо переносятся, число побочных эффектов невелико. Применение препаратов ограничивает их высокая стоимость, в связи с чем дети получают лечение в рамках высокотехнологичной медицинской помощи.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Нестеренко О.В., Бородулин В.Б., Горемыкин В.И., Елизарова С.Ю., Сидорович О.В.

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, г. Саратов

Введение. В настоящее время еще не до конца выяснены механизмы, приводящие к почечному воспалению и тубулоинтерстициальному фиброзу, которые могут быть следствием ИМВП. Классические факторы риска развития фиброзной рубцовой ткани не могут полностью объяснить различия в скорости их формирования и частоте рецидивов у различных больных. Вследствие этого интенсивно продолжается поиск других причин развития рубцовой ткани в паренхиме почек. К новым до сих пор мало изученным модифицируемым факторам относится гипергомоцистеинемия (ГГЦ), являющаяся результатом нарушений обмена гомоцистеина (ГЦ) — серосодержащей аминокислоты.

Цель работы: изучение уровня гомоцистеина у детей с различным течением хронического пиелонефрита.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 детей с вторичным хроническим пиелонефритом (средний возраст $10,4 \pm 0,5$ лет.) Уровень гомоцистеина (ГЦ) определялся на аппарате Immulite-2000 (SiemensHealthcareDiagnosticsInc., США). Для выявления очагов нефросклероза проводилась статическая нефросцинтиграфия. Группу контроля составили 20 условно здоровых детей аналогичных возрастных групп.

Результаты. Средний уровень ГЦ у детей с пиелонефритом составил $7,9 \pm 4,27$ ммоль/л. Мы проанализировали уровень гомоцистеина у детей с часто рецидивирующим пиелонефритом и редко рецидивирующим и не обнаружили достоверных различий. Также достоверно не отличались значения гомоцистеина у детей с обструктивным и дисметаболическим пиелонефритом. Мы выявили, что уровень гомоцистеина достоверно выше у детей, у которых сформировались рубцово-склеротические изменения по данным не-

фросцинтиграфии. Он составил $9,68 \pm 5,23$ ммоль/л. В то время как у детей без признаков нефросклероза он оказался более низким — $5,97 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,001$). При этом выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и развитием нефросклероза (коэф. 0,64).

Заключение. Для детей с хроническим пиелонефритом, имеющих очаги нефросклероза, характерна гипергомоцистеинемия. Полученные данные могут служить основанием для рассмотрения вопроса о назначении специфической терапии с целью предупреждения развития нефросклеротических очагов.

СТРУКТУРА НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ

Ни А., Опра А.Л., Рябухина Е.С., Лучанинова В.Н., Семешина О.В., Мельникова Е.А.

ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток
ГБУЗ КДКБ № 1, г. Владивосток

Введение. Несмотря на достижения современной медицины, в том числе и нефрологии, в настоящее время продолжается рост числа заболеваний органов мочевыделительной системы (ОМС) у детей.

Цель исследования — определить структуру заболеваемости органов мочевыделительной системы у детей. **Материалы и методы.** На базе нефрологического отделения Краевой детской клинической больницы № 1 г. Владивостока изучена структура заболеваемости детей, госпитализированных за период 2012–2014 гг. **Результаты.** За исследуемые 3 года среднее годовое количество пациентов составило 799 детей. Удельный вес краевых пациентов составил — 43%, 44%, 47,1%, подростков — 9,6%, 10,3%, 11,3%, детей до 1 года — 8,6%, 9,8%, 8,0%.

В структуре заболеваемости госпитализированных больных выявлено преобладание бактериально-воспалительных заболеваний ОМС (71,6%), заболевания почек с хроническим течением — 54,7%. Заболеваемость острым пиелонефритом оставалась относительно стабильной и составляла 22,1%, 24,2%, 22,3%, а хроническим пиелонефритом имела тенденцию к снижению — 49,5%, 45,9%, 43,7%, также как и острым постинфекционным гломерулонефритом — 1,2%, 2,5%, 0,5%, в то время как острым нефротическим синдромом имела тенденцию к повышению — 1,9%, 1,4%, 2,7%. Хронический гломерулонефрит составил — 5,6%, 5,6%, 5,1%, тубуло-интерстициальный нефрит — 6,6%, 6,5%, 7,2%. В отделение периодически госпитализируются дети с хронической почечной недостаточностью (ХПН), из них 8 — на додиализной стадии, 3 — на перитонеальном диализе, 1 — после трансплантации. Причинами ХПН явились пузырно-мочеточниковый рефлюкс (4 детей), кистозная дисплазия почек (2), двусторонний уретерогидронефроз (2), фокально-сегментарный гломерулосклероз (1), атипичный ГУС (1).

Заключение. В структуре заболеваемости детей в не-

фрологическом отделении стационара преобладают бактериально-воспалительные заболевания мочевыделительной системы, что соответствует распространенности данной патологии. Тенденцию к снижению имели хронический пиелонефрит, острый постинфекционный гломерулонефрит, а к повышению — нефротический синдром и тубуло-интерстициальный нефрит.

РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Ни А., Быкова О.Г., Рябухина Е.В., Шишацкая С.Н.

ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток

Введение. Изучение биологических свойств оксида азота позволяет улучшить знания патогенетических механизмов развития многих заболеваний, в том числе, инфекции мочевой системы (ИМС) у детей.

Цель исследования — определить участие метаболитов оксида азота в развитии инфекции мочевой системы у детей раннего возраста

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 20 детей в возрасте от 1 мес до 3-х лет с инфекцией мочевой системы, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении Краевой детской клинической больницы №1 г. Владивостока (основная группа) и 10 практически здоровых детей (контрольная группа). Образование оксида азота в организме оценивали по концентрации в крови продуктов деградации оксида азота (нитритов и нитратов) общепринятым спектрофотометрическим методом («R&DSystems», США, Канада) с использованием реактива Грисса. Полученные результаты обработаны статистически с использованием методов параметрической статистики

Результаты. Концентрация стабильных метаболитов оксида азота (нитриты и нитраты) в плазме крови у детей основной группы составила $93,45 \pm 7,68$ мкмоль/л и была статистически значимо выше, чем у детей контрольной группы ($52,78 \pm 5,61$ мкмоль/л, $p < 0,001$). Повышение уровня стабильных метаболитов оксида азота в крови детей с ИМС свидетельствует о гиперпродукции оксида азота. Высокие концентрации оксида азота и образование из него продуктов с окислительными свойствами могут явиться причиной повреждения эндотелия сосудов, что не только обуславливает выраженный эффект вазодилатации, но так же может оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов с развитием их стойкой вазоконстрикции. Предполагается, что микрофлора, воздействующая на организм ребенка приводит к повышению активности макрофагальной NOсинтазы, которая многократно увеличивает в очаге воспаления продукцию оксида азота, способствуя образованию свободнорадикальных продуктов, которые оказывают как местное — на ткань почки, так и системное — на эндотелий сосудов повреждающее действие. Системная вазоконстрикция, в свою очередь, приводит к ухудшению перфузии тканей (особенно в органе ми-

шени-почках), замедлению элиминации микрофлоры из очага воспаления и усилению оксидативного стресса с явлениями цитодеструкции.

Заключение. Результаты наших исследований свидетельствуют, что в патогенезе развития инфекции мочевой системы у детей раннего возраста важная роль принадлежит повышению продукции оксида азота.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.

Никитина С.Ю., Богданова Н.А., Кириллов В.И., Коровина Е.А

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗМ»

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ, г. Москва

Номенклатура методов обследования и диагностический алгоритм при инфекциях мочевой системы (ИМС) у детей трактуется неоднозначно и подвергаются изменениям с течением времени.

Целью настоящего исследования явилось сопоставление результатов ультразвукового исследования (УЗИ) и рентгенологических методов (внутривенной урографии — ВВУ и микционной цистоуретрографии (МЦУГ) в общей нефрологической практике.

Обследовано 62 ребенка (М:Д = 16:46) в возрасте от 10 до 206 месяцев. Из них 47 детей обследованы впервые, поводом для поступления в стационар у которых явились симптомы острого пиелонефрита (n=19), рецидивирующий мочевой синдром (n=16), изменения при УЗИ (n=6), а также признаки нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, энуреза, оксалурии (по 2 пациента). 15 больных обследованы повторно по поводу хронического пиелонефрита (n=9) и урологической патологии (n=6).

В 47 случаях (75,8) результаты УЗИ почек и рентгенологических методов совпали. В частности, у 37 детей (59,7%) отсутствовали изменения при проведении всех 3-х методов. В 10 наблюдениях (16,1%) ультразвуковые и рентгенологические диагнозы оказались одинаковыми: установленные по УЗИ удвоение мочеточников (n=2), гидронефроз (n=2), мегауретер (n=1), гипоплазия почки (n=1), вторично сморщенная почка (n=1), поясничная дистопия (n=1), подтверждены ВВУ, а сонографические признаки ПМР 2 (n=1), и ПМР 3 (n=1) были визуализированы с помощью МЦУГ.

Расхождения результатов методов установлено примерно в четверти случаев (24,2%) и только у 1 пациента они были в пользу УЗИ (киста правой почки, невидимая при ВВУ). В остальных наблюдениях (n=14) УЗИ либо пропустило, либо обнаружило патологию, не подтвердившуюся с помощью рентгенологических методов. Среди пропущенных диагнозов доминировали визуализированные на МЦУГ ПМР 1-3

степени (n=7). В 2-х случаях только ВВУ установило нефроптоз.

На основании проведенного анализа была установлена наибольшая диагностическая ценность УЗИ в отношении аномалий развития почек (чувствительность = 70,0%; специфичность = 87,9%). Большинство ПМР не определялось УЗИ почек (чувствительность = 20,0%), но в тоже время, в случае его диагностики он, как правило, подтверждался МЦУГ (специфичность 85,4%).

Таким образом, на основании проведенных исследований не представляется возможным исключить из плана обследования детей с нефрологической патологией рентгенологических методов, особенно МЦУГ, обладающую наибольшими преимуществами в определении рефлюкса по сравнению с эхолокацией почек.

IgA — НЕФРОПАТИЯ У РЕБЕНКА С ЦЕЛИАКИЕЙ

Османов И.М.^{1,2}, Бекмурзаева Г.Б.¹, Баширова З.Р.¹

¹ГБУ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ»

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России кафедра госпитальной педиатрии №1, г. Москва

IgA-нефропатия — иммунокомплексный гломеруло-нефрит, характеризующийся преимущественным отложением в мезангии иммуноглобулина А (IgA), при классическом течении — мезенгиальной пролиферацией.

Диагноз первичной IgA — нефропатии должен базироваться на исключении характера вторичного заболевания. О IgA — нефропатии можно думать при наличии характерной клинической картины: изолированной гематурии и/или персистирующей микрогематурии в сочетании с протеинурией различной степени выраженности и повышением уровня IgA. Для исключения вторичных причин IgA — нефропатии необходим сбор анамнеза, комплексная оценка результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования. Вторичными причинами могут являться заболевания легких и бронхов, печени, кишечника (в том числе и целиакция), злокачественные новообразования, инфекции и паразитарные заболевания, системные и аутоиммунные заболевания.

Нами наблюдалась девочка 12 лет (по национальности узбечка) астенического телосложения, которая была госпитализирована в связи с гематурией (до макрогематурии) с протеинурией до 2,7 г/24ч (57 мг/кг/24ч) после перенесенной вирусной инфекции (в том числе нарастание титра IgG к ВПГ 1,2 типов ЭБВ). До 12 лет анализы мочи контролировали 1 раз в 3-4 года — без изменений. У родителей, sibсов функция почек сохранена, мочевого синдрома нет. С детства сниженный и избирательный аппетит (отказ от хлебобулочных, макаронных и кондитерских изделий, круп). Амбулаторно проводимая антибактериальная терапия без эффекта. По данным лабораторного исследова-

ния (функция почек сохранена, гиперкоагуляции и диспротеинемии не выявлено, суточная потеря белка 1,8 г/24ч, микрогематурия до 20-25 в поле зрения). По данным УЗИ почек — снижение эхогенности паренхимы без гемодинамических нарушений. При гистологическом исследовании биоптата почки (иммунофлуоресценция: IgG — негативно, IgA — мезангий +++, IgM — негативно, C1q — негативно, C3 — то же, что IgA ++, Каппа — то же, что IgA +, Lambda — то же, что IgA +++, Фибриноген — негативно; световая микроскопия: мезангиальная пролиферация) сделано заключение: IgA-нефropатия с картиной фокального пролиферативного гломерулонефрита. Учитывая данные анамнеза и результаты морфологического исследования была диагностирована целиакия (выявлены антитела к тканевой транслугтаминазе и эндомиозию превышающие референсные значения), несмотря на отсутствие достоверных воспалительных и структурных изменений при гистологическом исследовании слизистой двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, нами представлен клинический случай вторичной IgA — нефropатии на фоне целиакии, при котором купирован мочевого синдром (гематурия и протеинурия) на фоне аглиадиновой диеты.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ АССОЦИИРОВАННЫЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У РЕБЕНКА 9 МЕСЯЦЕВ

Османов И.М.^{1,2}, Баширова З.Р.¹, Бекмурзаева Г.Б.¹

¹ГБУ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ»

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России кафедра госпитальной педиатрии №1, г. Москва

Нефротический синдром (НС) у детей первого года жизни классифицируется на врожденный (с момента рождения до 3-х мес.) и инфантильный (с 4 до 12 мес.). Генетические мутации генов, контролирующие синтез белков, входящих в структуру подоцита, являются ведущей причиной развития НС у детей первого года жизни. По данным генетического скрининга на раннее выявление нефротического синдрома, зависящего от мутации 4 генов: NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2 37,5% составили дети, с мутацией гена NPHS2, кодирующего протеин, с мутацией NPHS1 — 22,5%, кодирующего нефрин, в 3,8% мутация WT1 и 2,5% мутация LAMB2, кодирующего ламинин базальной мембраны. Данный селективный скрининг необходим для проведения дифференциального диагноза генетически детерминированного НС с НС, развившегося в результате воздействия различных микроорганизмов в антенатальный период.

Мы наблюдали ребенка 9 мес., поступившего с отечным синдромом, от 2-й беременности, протекавшей на фоне анемии в третьем триместре, результаты вирусологического обследования, во время которой — отрицательные, 2-х самостоятельных родов на 36 нед. На грудном вскармливании, прибавлял в весе более

1000 г/мес. По данным лабораторного (гипохромная анемия средней степени тяжести, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, отсутствие азотемии, диспротеинемия; гиперкоагуляция по тромбодинамике; суточная потеря белка 3 г/24ч (250мг/кг/24ч)) и инструментального исследований (по УЗИ почек — повышение эхогенности паренхимы почек, снижение дифференцировки и индексов резистентности на дуговых артериях; в брюшной, плевральных полостях, в перикарде и в малом тазу свободной жидкости не выявлено). По данным вирусологического обследования методом ИФА IgM к ЦМВ 1,34 (положительный >1), по данным ПЦР крови и мочи (качественный) — обнаружен ЦМВ, ПЦР мочи (количественный) — $3,5 \times 10^4$ копий. Мутаций в генах WT1 8 и 9 экзоны, NPHS1 и NPHS2 — не выявлено.

Таким образом, на основании клинической картины заболевания, лабораторно-инструментальных и медико-генетических исследований был установлен диагноз НС, обусловленный цитомегаловирусной инфекцией.

В лечении использовали глюкокортикостероиды (преднизолон 3 мг/кг массы), противовирусную терапию вифероном по схеме. На фоне лечения была достигнута клинко-лабораторная ремиссия, по ПЦР мочи (количественное) — уменьшение числа копий до $1,8 \times 10^3$.

Особенностью данного наблюдения является развитие НС, ассоциированного цитомегаловирусной инфекцией у ребенка 9 месяцев.

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Петросян Э.К., Пушкарева Е.В.

РНИМУ им. Н.И.Пирогова, г. Москва

Введение. Актуальность проблемы аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек (АРПКБП) определяется не только ранним формированием ХПН, но и поражением других органов. Развитие фиброза печени нередко ставит задачу перед трансплантологами сочетанной трансплантации печени и почек, выполняемой в ограниченном числе клиник.

Цель исследования. Изучить особенности течения, исхода и корреляционные связи между поражением почек и печени при АРПКБП.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находился 21 ребенок ($11,23 \pm 4,99$). Всем детям проводилось обследование — определение АД, клинический анализ крови, б/х анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости и ФГДС. Функция почек оценивалась определением скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца. Также был проведен анализ дебютных симптомов данного заболевания. Статистическая обработка данных проводилась при

помощи программы «Statistica 8.0» с использованием стандартной описательной статистики и корреляционного метода Spearman. Достоверными считали корреляции с $p < 0,05$.

Результаты. При анализе первых симптомов заболевания выявлено, что дебют заболевания с поражения легких отмечался у 3 детей, с пиелонефрита-4, энуреза-1, панцитопении-1, по данным УЗИ почек-6, УЗИ печени- 4, пищевого кровотечения-2. У всех больных отмечалась АГ: I ст.-9, II ст.-12. У пациентов отмечалась разная степень поражения почек: ХБП Iст.- 4 (19%), ХБП IIст.-2(10%), ХБП IIIст.- 2(10%), ХБП IVст.- 2(10%), ХБП Vст. -11(51%). Гиперспленизм отмечался у 13 детей, и степень увеличения селезенки прямо пропорциональна выраженности фиброзных изменений печени ($R=0,81$; $p=0,001$). Более того, он достоверно влиял на степень тромбоцитопении ($R=-0,45$, $p=0,04$). Однако уровень гемоглобина коррелировал с показателем скорости клубочковой фильтрации ($R=0,74$, $p=0,04$). Учитывая, что выраженный фиброз печени осложняется портальной гипертензией, мы проанализировали показатели ФГДС и УЗИ печени и выявили прямую зависимость между этими данными ($R=0,47$, $p=0,03$). Однако мы не выявили корреляции между степенью фиброза печени и степенью поражения почек. Также обнаружили, что степень фиброза печени и СКФ почек не зависели от длительности наблюдения.

Выводы. Нами выявлено, что более 70% детей с АРПКБП сформировали почечную недостаточность. Разная степень фиброза печени также отмечалась у 71% пациентов. Нами не обнаружены корреляционные связи в формировании склеротических изменений в печени и почек, и влияния на них длительности заболевания. Таким образом, широкая вариабельность клинических фенотипов АРПКБП скорее всего зависят от вариабельности генетических мутаций.

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ У ДЕТЕЙ В АКТИВНУЮ СТАДИЮ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Плешкова Е.М.¹, Яйленко А.А.¹, Максакова Т.С.²

¹ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России

²ОГБУЗ Смоленская областная клиническая больница г. Смоленск

Введение. Изучение механизмов развития воспаления в почках при пиелонефрите у детей остается важной проблемой. Молекулы адгезии обеспечивают проникновение лейкоцитов из сосудистого русла в ткани, отражают развитие и течение воспаления.

Цель исследования — изучить экспрессию селектинов на моноцитах (CD62eCD14⁺) и нейтрофилах (CD62eCD16⁺), молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (CD54+CD16⁺), β_2 -интегринов p1 50, 95 (CD18CD11c).

Материал и методы. Проведено исследование экспрессии молекул адгезии в цельной крови у 40 детей методом проточной цитофлуориметрии (цитофлуори-

метр CYTOMICS FS 500, реагенты и расходные материалы ImmunoPrep Reagent System, Beckman Coulter, США). 20 пациентов было с активной стадией впервые развившегося пиелонефрита, 20 — практически здоровых детей. Исследование проводилось дважды: в первые сутки и на 10-й день антибактериальной терапии. Для статистического анализа использован непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты. При первом исследовании выявлено статистически значимое повышение экспрессии селектинов на моноцитах CD62eCD14⁺ ($p=0,001$) и нейтрофилах CD62eCD16⁺ ($p=0,002$), молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 CD54+CD16⁺ ($p=0,001$) и β_2 -интегринов p1 50, 95 ($p=0,005$). При втором исследовании сохранялась повышенная экспрессия только селектинов на моноцитах CD62eCD14⁺ ($p=0,002$) у 10 пациентов.

Заключение. Изучение молекул адгезии у детей в активную стадию острого пиелонефрита позволит индивидуально оценить активность воспалительного процесса и персонализированно обосновать длительность терапии.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Седашкина О.А., Печкуров Д.В., Маковецкая Г.А., Шавкунов С.А.

ГБУЗ СОКБ им.В.Д. Середавина, Россия, г. Самара
ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Введение. Важную роль в патогенезе прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) играет ренин-ангиотензиновая система, активность которой зависит от экспрессии генов, однонуклеотидный полиморфизм которых существенно изменяет активность ангиотензина 2, участвующего в развитии нефросклероза.

Цель исследования. Установить клинико-генетические маркеры прогрессирования ХБП у детей.

Материалы и методы. Проведено комплексное нефроурологическое обследование 40 детей в возрасте от 1 до 17 лет с разными нозологическими формами болезни почек (пиелонефритами, гломерулонефритами, дисметаболическими нефропатиями и обструктивными уропатиями) и с разной стадией ХБП. Группу контроля составили 30 условно здоровых детей.

Результаты исследования. Однонуклеотидные полиморфизмы ACE — D/D (40±0,49, n=16) и D/I (45±0,5, n=18) встречались чаще, чем I/I (15±0,36, n=6) у детей с ХБП. У пациентов с аллелями D/D гена ACE наблюдалось тяжелое прогрессирующее течение. Артериальная гипертензия (АГ) отмечалась статистически значимо чаще у пациентов с аллелями ACE -D/D гена (91%) в сравнении с ACE -D/I гена (24%) и I/I (3%). Стойкая выраженная или умеренная про-

теинурия более 4 г/1,73м²/24 ч наблюдалась чаще у детей с аллелями D/D (58%) в отличие от больных с аллелями I/I (9%) гена ACE. У пациентов с ХБП 3-5 степени аллели D/D ACE сочетались с аллелями AGT Thr174Met (27,5±0,67, n=11) и Met235Thr (42,5±0,96, n=17), Thr235Thr (27,5±0,6, n=11) и R1AGT A1166C (37,5±0,51, n=15) чаще, чем при более легкой степени ХБП (0 и 7,5±0,5, n=3; 5±0,5, n=2 и 5±0,5, n=2; соответственно, p≤0,05). Дети со средней степенью тяжести заболевания чаще были носителями D/I аллелей ACE, аллелей M235T и T174M гена AGT. Легкое течение заболевания было у носителей I/I аллели ACE и носителей дикого или гетерозиготного типов генов AGT и R1AGT.

Заключение. Установленные ассоциации аллелей D/D гена ACE с аллелями Thr174Met, Met235Thr, Thr235Thr гена AGT и аллелями A1166C гена R1AGT у детей с прогрессирующим течением ХБП свидетельствуют о генетической предрасположенности к развитию АГ, выраженной протеинурии, усиливающих ишемию и повреждение почечной ткани и поддерживающих процесс нефросклероза со снижением функции органа.

Пациентам с различными нефропатиями рекомендуется определение полиморфизма генов ACE, AGT и R1AGT с целью выявления групп высокого риска по формированию и прогрессированию ХБП. В этой группе пациентов обосновано раннее назначение нефропротективной терапии, при этом актуальным остается вопрос об оптимальной ее схеме.

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНА IL — 10 В КРОВИ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК

Семешина О.В.¹, Лучанинова В.Н.², Маркелова Е.В.², Ни А.Н.², Тарасова Е.В.³

¹КБУЗ «Детская краевая клиническая больница №1», г. Владивосток

²ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток

³ФГБОУ ВДЦ «Океан», г. Владивосток

Введение. Противовоспалительный цитокин IL — 10 супрессирует продукцию провоспалительных цитокинов, представляя собой существенный ингибитор клеточного иммунитета.

Цель исследования — определить показатели IL — 10 в крови и его диагностическую значимость при различных заболеваниях почек.

Материалы и методы. Тестировали цитокин IL — 10 в крови детей с мочекаменной болезнью (МКБ) и дисметаболической нефропатией (ДМН) (1 гр.) — 8 человек, у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями почек, включающие циститы, пиелонефриты острые и хронические (2 гр.) — 78 человек и в группе детей с гломерулонефритами (нефротический и нефритический синдромы) (3 гр.) — 24 ребенка. Всего 110 человек в возрасте от 4-х до 15 лет. Для оценки показателей цитокина применяли непараметрическую статистику и анализ качественных данных с использованием пакета прикладных программ Statistica 10,

Microsoft Excel 10 («U-критерий Манна-Уитни», P — значение двустороннее, расчет значения непараметрического критерия корреляции Спирмена- S, среднего значения и среднеквадратичного отклонения).

Результаты. Показатель IL — 10 в крови у детей 1-ой группы составил — 20,35±2,1 пкг/мл, 2-ой — 54,36±6,9 пкг/мл, у детей 3-ей группы — 50,55±9,7 пкг/мл. Следовательно, достоверно ниже показатель изучаемого интерлейкина определен в группе детей с обменными нефропатиями (МКБ и ДМН), P<0,01. Выявлена положительная корреляция IL — 10 в крови: при давности заболевания до 3-х лет показатель выше в сравнении с длительностью заболевания более 3-х лет (S = 0,19). Кроме того, в период обратного развития заболеваний почек показатель выше, чем в острый период (S = 0,28). Обнаружена также обратная корреляция: при обострении заболеваний почек показатель меньше, чем в период ремиссии (S = -0,202); чем длительнее заболевание почек, тем показатель цитокина IL — 10 в крови ниже (S = -0,28).

Заключение. У больных детей с различными заболеваниями почек показатель IL-10 в крови в острый период ниже, чем в период клинико-лабораторной ремиссии, причем, чем длительнее заболевание, тем показатель меньше. Это можно связать с противовоспалительной активностью IL-10. Чем ниже значение его показателя, тем выше уровень провоспалительных цитокинов и опасность запуска каскада воспалительных реакций как иммунного, так и бактериального характера.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ОСНОВНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Стрелкова Т.Н., Молчанова Л.Ф.

ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск

Введение. Исследования качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, получили широкое распространение вначале за рубежом, а потом и в России. В настоящее время изучение качества жизни применяется во многих медицинских специальностях, что имеет не только научное, но и практическое значение в системе охраны здоровья населения РФ. В педиатрии особый интерес представляет разработка новой модели лечебно-профилактической и паллиативной помощи на основе оценки качества жизни пациентов.

Цель — оценка качества жизни детей в возрасте 8-12 лет, страдающих заболеваниями почек и мочевыводящих путей.

Материалы и методы. Изучено КЖ 96 детей, находившихся на стационарном лечении в Республиканской детской клинической больнице г. Ижевска в 2012-2014 гг. Оценку проводили на основании опроса пациентов по русскоязычной версии международного унифицированного опросника SF-36. Опрос детей осуществляли с информированного согласия родителей и всегда в их присутствии. Группу сравнения со-

ставили 55 практически здоровых детей соответствующего возраста и пола. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием компьютерных программ.

Результаты. По всем шкалам показатели КЖ у практически здоровых детей были значительно выше, чем у больных. Наиболее превышение отмечено по шкалам «общее состояние здоровья» (разница 26,4 балла), «жизненная активность» (разница 28,4 балла). Суммарный показатель у практически здоровых детей составил 692,7 балла, превысив более чем в 1,2 раза таковой у больных. В процессе лечения, восстанавливается в первую очередь именно этот компонент здоровья. В результате проведенного лечения показатели КЖ у больных детей увеличились по всем шкалам. Самые большие прибавки произошли по шкале «общее состояние здоровья» и «жизненная активность». Так же возрос на 13,3% суммарный показатель КЖ, составив 634,0 балла, что только на 9,3% ниже, чем у практически здоровых детей.

На фоне терапии в первую очередь восстанавливается психологический компонент здоровья. Так, уровень физического здоровья в процессе терапии увеличился на 12,0%, а психологического — на 14,7%.

Заключение. Оценка КЖ должна войти в число критериев, подтверждающих результативность той или иной программы оздоровления. Программы лечебно-реабилитационных мероприятий должны проводиться с учетом динамики КЖ.

ЭТАПНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Фаткина Ю.В., Степаненко Н.П., Терентьева А.А., Грищенко А.В.

Филиал ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ
ФМБА России, г. Томск

Введение: В настоящее время актуальна этапная непрерывная реабилитация детей с хроническим пиелонефритом. Основными задачами противорецидивной терапии и реабилитации являются профилактика дальнейшего развития микробно-воспалительного процесса, восстановление уродинамики, нормализация обменных нарушений и функционального состояния почек.

Цель работы: Научно обосновать и разработать методологический подход к этапной реабилитации у детей с хроническим вторичным пиелонефритом на втором этапе реабилитации.

Материалы и методы: В исследование на базе детского отделения Томского НИИ курортологии и физиотерапии включено 39 детей (7-12 лет) с диагнозом: хронический вторичный пиелонефрит на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР I–III ст), стадия клинко-лабораторной ремиссии. Функция почек сохранена. Помимо стандартных общеклинических методов исследования проводилось определение в сыворотке крови и моче оксида азота (спектрофотометрический метод определения уровня метаболитов оксида азота (NO) нитратов/нитритов), матонового диальде-

гида методом (МДА) с тиобарбитуровой кислотой.

Результаты: У детей с хроническим вторичным пиелонефритом в период полной клинко-лабораторной ремиссии к началу второго этапа реабилитации (в среднем через 21 день после обострения) отмечались симптомы интоксикации ($p=0,03$), болевой синдрома ($p=0,001$), дизурические расстройства ($p=0,002$), лейкоцитурия ($p=0,002$), микроэритроцитурия ($p=0,002$), оксалурия ($p=0,001$), фосфатурия ($p=0,002$), гиперизостенурия ($p=0,004$), никтурия ($p=0,003$), снижение объема и кратности мочеиспусканий ($p=0,005$), повышение уровня метаболитов NO нитратов/нитритов в утренней порции мочи (в 4,8 раз по сравнению с контрольной группой), что свидетельствует о нестабильности клинко-лабораторных показателей на ранних этапах реабилитации.

Заключение: На ранних этапах реабилитации детей с хроническим вторичным пиелонефритом требуется более глубокое изучение механизмов воспаления и назначение комплекса реабилитационных мероприятий направленных на купирование хронического воспалительного процесса в почках и активацию адаптационных резервов детского организма.

ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.

Чугунова О.Л., Думова С.В., Фоктова А.С.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, г. Москва

Введение. Острое повреждение почек (ОПП) развивается достаточно часто в период новорожденности. Диагностика повреждения почечной ткани затруднена, особенно у недоношенных. Одним из возможных ранних маркеров ОПП является липокалин. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), появляется в моче на ранних этапах повреждения почек и играет важную роль в процессах репарации почечной паренхимы.

Цель исследования. Оценить возможности NGAL и цистатина С (Cys-C) в прогнозировании ОПП у новорожденных различного срока гестации, изучить их взаимосвязь с параметрами карнитинового обмена, а так же предложить подход к терапии.

Материалы и методы. Обследовано 60 новорожденных детей, находящихся в отделениях реанимации родильного дома при ГБ №8 г. Москвы, у 50 из них развилось ОПП (диагностировано по критериям nRIFLE). У всех новорожденных помимо общеклинических анализов и биохимического исследования крови на 1, 3 и 28 сутки жизни (с.ж.) проводилось определение NGAL в сыворотке (s-NGAL) и моче (u-NGAL) иммуноферментным методом и определение Cys-C в моче (u-Cys-C в моче методом ИФА. Показатели обмена карнитина с вычислением отношения эстерифицированного карнитина к свободному исследовались методом тандемной масс-спектрометрии на 1 и 28 с.ж.

Результаты. На 1, 3 и 28 с.ж у детей с ОПП обнаружено статистически достоверное повышение u-NGAL ($p=0,008$), u-Cys-C ($p=0,033$), в то время как изменения уровня креатинина и фиксировались позже. Соотношение эстрифицированного и свободного карнитина в этой группе детей с ОПП было повышено, хотя уровень свободного карнитина оставался нормальным. На фоне лечения L-карнитином (элькар 30%) в течение 3 недель уровень u-NGAL и u-Cys у детей, получавших L-карнитин, достоверно отличались от показателей в группе детей, не получавших L-карнитин ($p=0,031$ и $p=0,01$).

Заключение. Повышение u-NGAL и u-Cys-C у недоношенных новорожденных может служить маркером острого почечного повреждения, а использование препаратов L-карнитина влияет на скорость процессов репарации почечной ткани.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ

Шулакова О.А., Вайнштейн Н.П., Корсунский А.А.¹,
Гуревич К.Г.², Зырянов С.К.³

¹ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского ДЗМ»,
г. Москва

²ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва

³БОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Введение. В последние годы отмечается рост числа встречаемости инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). Ежегодно количество детей больных хронической почечной недостаточностью увеличивается на 13 человек на 10 млн популяции в год в странах Европы.

Цель исследования — определение факторов предикторов развития ИМВП в период новорожденности. Материалы и методы: Нами были отобраны 834 истории болезни детей, находившихся на стационарном лечении в нашем отделении и были в возрасте до 45 недель гестации.

Результат. Частота встречаемости ИМВП составила

21%. Структура: ИМВП + ОРВИ — 26,8%, ИМВП + энтероколит — 17,4%, ИМВП — 16,8%, ИМВП + инфекция из группы герпес вирусных инфекций — 10%, ИМВП + омфалит — 8,9%, ИМВП в составе сепсиса — 7,9%, ИМВП + пневмония — 9,1%, ИМВП + менингит — 3,1%). ИМВП чаще возникает в позднем неонатальном периоде, чаще у недоношенных детей, у рожденных детей были низкие показатели длины (до 25 перцентилей), при средних показателях массы. Эти дети чаще имели медицинские отводы от прививок. Возраст матерей данной группы больше и в среднем равен 29,8 лет. Дети с течением ИМВП, чаще рождены от 3-5 беременностей, у женщин в анамнезе чаще встречались медицинские аборт. В течение беременности частота развития гестоза была выше в 1,5 раза. В 1,3 раза чаще у этих матерей отмечалось обострение хронического пиелонефрита, и в 4 чаще развивался хориоамнионит, и отмечалась достоверно более высокая частота развития послеродовых осложнений воспалительного характера. Родоразрешение чаще производилось путем кесарева сечения. Длительность безводного промежутка была в 1,5 раза дольше. У большого количества детей ИМВП сочеталась с анемией. Для детей с течением ИМВП характерны выраженные изменения в гемограмме воспалительного характера, резкое увеличение уровня острофазных белков. В некотором количестве случаев ИМВП развивалась на фоне инфицирования организма цитомегаловирусной инфекцией. Выздоровление чаще достигалось на стартовом курсе антибактериальной терапии. В терапии чаще, чем при других нозологиях использовались внутривенные иммуноглобулины, индукторы интерфероногенеза. Большинство выписанных детей получали дома курс противорецидивной терапии.

Заключение: Учетывание этих факторов риска принципиально важно в работе неонатолога и акушер-гинеколога для профилактики развития ИМВП в периоде новорожденности.

НЕВРОЛОГИЯ

ТЕЗИСЫ

РОЛЬ КЛЕТЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА В ГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ

Аяганов Д.Н., Лепесова М.М.

Международный Казахско-Турецкий университет
им. Х.А. Ясави, г. Туркестан (Казахстан).
Казахский медицинский университет
непрерывного образования, г. Алматы (Казахстан)

Цель: определить роль иммунологических изменений в эпилептогенезе у детей раннего возраста с резистентными формами эпилепсии.

Материал и методы: в исследовании участвовали 55

детей (мальчиков — 35, девочек — 20), в возрасте от 0 до 36 месяцев. Основную группу (I) составили дети с резистентными формами эпилепсии — 30 (54,5%), сравнительную (II) — дети с эпилепсией, с исключением критериев резистентности — 25 (45,5%). Изучены: семиология приступов, ЭЭГ мониторинг, иммунологические исследования, включающие показатели клеточного звена иммунитета (CD4+, CD8+, CD72+, CD16+, индекс CD4+/CD8+)

Результаты: Резистентные формы эпилепсии представлены: синдром Веста составил 16 (53,3%), синдром Леннокса-Гасто — 6 (20%), синдром Отахара — 1

(3,3%), мультифокальная резистентная эпилепсия — 7 (23,4%). В сравнительной группе 18 (72%) детей с генерализованными формами эпилепсии, в 7 (28%) случаях были парциальные формы эпилепсии. Эпилептические приступы в I группе в 80% (24) случаев были инфантильные спазмы, в 20% (6) случаев — генерализованные тонико-клонические, миоклонические приступы. Во II группе генерализованные тонико-клонические, миоклонические приступы в 68% случаев, в 32% случаев были парциальные тонические приступы. На ЭЭГ в I группе в 73,3% (22) случаев отмечался паттерн гипсаритмии, в 26,7% (8) случаев — другие виды эпилептиформной активности. В II группе у 3 (12%) детей отмечался гипсаритмия, у 22 (88%) — другие виды эпилептиформной активности.

Показатели клеточного звена иммунитета распределены в абсолютных цифрах: CD4: в основной группе — $0,90 \pm 0,33$, сравнительной — $1,05 \pm 0,05$; CD8: в основной — $1,007 \pm 0,022$, сравнительной — $0,75 \pm 0,08$; CD16: в основной — $0,86 \pm 0,11$, сравнительной — $0,55 \pm 0,09$; CD72: в основной группе — $0,88 \pm 0,14$, сравнительной — $0,56 \pm 0,04$; CD4/CD8: в основной группе — $1,35 \pm 0,02$, сравнительной — $1,25 \pm 0,02$. Достоверность при $p < 0,05$. Анализ показал, некоторое снижение Т-хелперов у детей в основной группе, активизацию Т-цитотоксических популяций лимфоцитов, повышение естественных киллеров наряду с повышением В-лимфоцитов с иммунорегуляторным индексом, тогда как у детей сравнительной группы результаты разнятся.

Выводы: результаты проведенного исследования показали значение иммунологических нарушений в эпилептогенезе у детей, позволяющие предположить, что нарушение клеточного звена иммунитета со снижением Т-хелперов, активизацией Т-цитотоксических популяций лимфоцитов, свидетельствует о нарушении клеточного звена иммунитета, играющего роль в генезе резистентных форм эпилепсии в данной группе детей, что требует дальнейшего изучения в этой области.

НОВАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА.

Влодавец Д.В.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера — это наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, являющееся результатом различной фенотипической экспрессии мутантного гена DMD, отвечающего за синтез белка дистрофина в хромосомном локусе Xp21. Мутации гена DMD при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна и при форме Беккера приводят к уменьшению содержания в миомах мембрано-ассоциированного белка дистрофина. При форме Дюшенна уровень дистрофина не превышает 3% от нормального, тогда как при фор-

ме Беккера он колеблется от 3 до 20%. Таким образом, прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера протекает значительно доброкачественней, чем форма Дюшенна.

В мире появились новые препараты для таргетной терапии (воздействие на генетический дефект) при отдельных мутациях, вызывающих ПМД Дюшенна, но в РФ эти препараты пока не зарегистрированы.

Один из таких препаратов — это Трансларна (Translarna) производителя PTC Therapeutics (США), который может помочь только в случае так называемых «нонсен-мутаций», приводящих к полной остановке синтеза белка дистрофина. Учитывая популяционную частоту встречаемости — не более чем 5% от всех пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получается, что только 1 из 200000 человек в общей популяции препарат Трансларна мог бы помочь, что несомненно делает его орфанным препаратом. Необходимо отметить, что несмотря на все сложности генетической диагностики точечных мутаций в гене DMD в России, в нашем Детском Нервно-мышечном Центре наблюдается около 30 таких пациентов. Препарат был разрешен к применению агентствами FDA и EMEA.

Другим перспективным препаратом является Дрисаперсен (Drisapersen) компании Биомарин (BioMarin Pharmaceutical Inc.). Этот препарат представляет собой антисмысловой олигонуклеотид (АСО) для терапии прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна у мальчиков. Препарат вводится подкожно 1 раз в неделю. Предполагается, что Дрисаперсен способен корректировать некоторые мутации за счет пропуска экзона 51 (применимо к 13% пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна). Применимо к следующим делециям экзонов: 13-50, 29-50, 43-50, 45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52. Сотрудники Детского Нервно-мышечного Центра принимали участие в международных клинических исследованиях 3 фазы по исследованию препарата Дрисаперсен.

Подобный препарат Этеплирсен (Eteplirsen) для коррекции мутаций в гене DMD за счет пропуска экзона 51 экзона выпускается компанией Сарепта (Sarepta Therapeutics, США) и тоже в ближайшее время выйдет на рынок.

Считается, что технология экзон-скиппинга (пропуск экзонов) позволяет помочь приблизительно 50% пациентам с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. Сейчас проводятся клинические испытания 1 фазы и предклинические исследования препаратов для пропуска следующих экзонов: 45 (подходит 8% пациентам), 53 (8%), 44 (6%), 52 (4%), 50 (4%), 55 (2%), 8 (2%). По данным некоторых авторов технология пропуска экзонов позволит переводить прогрессирующую мышечную дистрофию Дюшенна в форму Беккера, то есть в более сохранную форму, однако пока речь не идет о полном выздоровлении.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ МОНОГЕННЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИХ И СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ЭПИЛЕПСИЙ.

Дадали Е.Л., Белоусова Е.Д., Шарков А.А.

Клиника Геномед, г. Москва

В результате исследований, проведенных в последнее десятилетие, выявлено значительное число моногенных вариантов идиопатических и симптоматических эпилепсий, и число их неуклонно увеличивается. Вместе с тем существенный клинический полиморфизм отдельных генетических вариантов (высокая вариабельность дебюта судорог, различная скорость формирования фенотипа), недостаточное знакомство клиницистов с синдромами, значительная стоимость секвенирования отдельных генов в виду их протяженности, а также генетическая гетерогенность клинически схожих вариантов (прогрессирующие миоклонические эпилепсии, эпилептические энцефалопатии) обуславливают сложность верификации этиологического фактора заболевания. Выявление генетического варианта важно как неврологу (для определения тяжести заболевания, выбора лучшей тактики лечения), так и генетику (для определения типа наследования, расчета риска повторного рождения ребенка в отягощенной семье и осуществления профилактических мероприятий).

Учитывая выраженную генетическую гетерогенность клинически сходных моногенных идиопатических и симптоматических эпилепсий, наиболее дешевым и эффективным методом диагностики определенного генетического варианта является секвенирование экзона, позволяющее одновременно тестировать множество генов. Для облегчения диагностики формы эпилепсии и значительного снижения стоимости исследования нами была создана панель из 397 генов, мутации в которых приводят к возникновению различных моногенных заболеваний, сопровождающихся судорогами. В предложенную панель включены гены, ответственные за возникновение пяти основных групп наследственных болезней: 1) идиопатических генерализованных эпилепсий (ночная лобная эпилепсия, эпилептические энцефалопатии, прогрессирующие миоклонические эпилепсии и др.); 2) наследственных синдромов, сопровождающихся судорогами; 3) болезней нарушения обмена веществ; 4) пороков развития мозга; 5) нейродегенеративных заболеваний.

В результате использования этой панели в течение двух месяцев удалось установить генетический вариант у десяти больных с ранними эпилептическими энцефалопатиями 2,6,9 и 13 типов, и диагностический поиск продолжается. Полученные данные позволяют предполагать высокую диагностическую ценность предложенной панели, позволяющую снизить экономические и временные затраты на диагностику наследственных заболеваний, сопровождающихся судорогами, и дает основание рекомендовать ее для широкого использования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО НЕВРОЛОГА

Казакенова А.К.

Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы (Казахстан)

Введение. Эпилептические энцефалопатии — особые формы эпилепсии у детей раннего возраста, приводящие к прогрессирующим нарушениям функций головного мозга, с резистентным течением и неблагоприятным прогнозом.

Цель исследования. Описать особенности клинико-инструментальной характеристики клинического случая эпилептической энцефалопатии.

Мальчик, М., 3 г. Жалобы на впервые возникшие приступы: с потерей сознания, длительностью около 5-10 мин., клонико-тонические с запрокидыванием головы назад, закатыванием глазных яблок вверх, последующим засыпанием, частотой сначала 1 раз в 3-5 дней, с учащением до ежедневных, чаще во время бодрствования. В динамике приступы видоизменялись: появились атонические без потери сознания, короткие кивки с вовлечением мускулатуры шеи и верхнего плечевого пояса 1-2 сек. до 4-8 раз в сутки, атипичные абсансы, а также короткие миоклонические приступы до 9 раз в день.

ЭЭГ бодрствования и сна вначале без особых изменений с последующей дезорганизацией картины ЭЭГ бодрствования и сна, появления эпилептиформной активности в виде острых волн и спайков, комплексов острая-спайк-медленная волна по лобно-центрально-теменным и височным отведениям больше справа, а также билатерально-синхронно и билатерально-асинхронно. На последней ЭЭГ сна зарегистрированы диффузные вспышки гиперсинхронных дельта волн с включением в свой состав спайков и полиспайков по лобно-центральному и височным отведениям и справа, и слева, снижением амплитуды биопотенциалов в течение 1-2 сек. между вспышками с последующим восстановлением фоновой ЭЭГ.

МРТ головного мозга на аппарате 0,3 Тс: Арахноидальные кисты средних черепных ямок с обеих сторон; на аппарате 1,5 Тс: Атрофические изменения в гиппокампах с обеих сторон.

Проведено лечение: конвулекс до 40 мг/кг/сут. — без особого эффекта, с добавлением топамакса до 7 мг/кг/сут. — также без положительной динамики. Ввиду аллергической реакции на конвулекс, последний был заменен на депакин в той же дозе: без улучшения, приступы видоизменились и участились, в связи с чем топамакс был постепенно отменен и назначен препарат кеппра (в данное время 30 мг/кг/сут) с постепенным увеличением дозы каждые 10 дней на 10 мг/кг/сут. — миоклонические приступы до 8-9 раз в день продолжают.

Неврологический статус: отмечается постепенное прогрессирование когнитивных нарушений.

Результаты. Ввиду отсутствия конкретных данных в

пользу какой либо формы эпилепсии клинической картины и результатов представленных обследований, описанный случай является примером сложности дифференциации эпилептической энцефалопатии.

Заключение. Представленный клинический случай подчеркивает вариабельность электроэнцефалографического и клинического течения эпилептической энцефалопатии, что очень важно для практических врачей.

КЛИНИКО НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ, НЕЙРОРАДИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЛЕПСИИ У БОЛЬНЫХ С КОМПЛЕКСОМ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

Лепесова М.М., Текебаева Л.А.

Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы (Казахстан)
Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана (Казахстан)

Введение. Особенности клинического полиморфизма комплекса туберозного склероза (ТСК) у детей нацеливают на раннюю диагностику ввиду поражения многих систем и органов. Эпилептический синдром является ведущим при ТСК у детей, изучение его позволяет не только проводить дифференциальную диагностику, но и определить прогноз заболевания.

Цель исследования — изучение эпилептического синдрома у детей до 5 лет с ТСК.

Материал и методы. Обследован 21 ребенок с эпилепсией в возрасте до 5 лет с ТСК, которым проводилось клиническое (фенотипическое), нейрорадиологическое, нейрофизиологическое обследование.

Результаты. Эпилептический синдром выявлен у 19 из 21 обследованных детей с ТСК (90,5%-90,5+6,73). Ранжирование семиологии эпилептических приступов показало преобладание генерализованных форм эпилепсии (63,2+-13,94) над фокальными (36,8+-18,23) примерно в 2 раза. Среди всех генерализованных форм инфантильные спазмы представляли 47,4% с преобладанием лиц мужского пола, дебютом от 1,5 до 3 мес, в отличие от литературных данных. Характерно, что время дебюта ИС и клиническая вариабельность находились в отрицательной коррелятивной зависимости ($r=-0,46$ при $p<0,05$), тогда как электрофизиологическая характеристика показала прямую коррелятивную зависимость ЭЭГ и клинических проявлений судорог ($r=0,7$ при $p<0,05$).

Сравнительный анализ нейрорадиологических и клинических характеристик показал зависимость наличия множественных кортикальных туберсов с клиническими проявлениями эпилептических приступов (ИС).

Заключение. ТСК у детей до 5 лет протекает манифестно эпилептическим синдромом с дебютом в возрасте от 1,5 до 3 мес, инфантильными спазмами, положительно коррелирующими с электрофизиологическими данными и отрицательно с возрастом дебюта судорог.

Полученные результаты позволяют дифференцированно подходить к диагностике эпилепсии у детей раннего возраста с изысканием методов лечения.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТРАТЕКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (СИТВ) У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ДИФFUЗНОЙ СПАСТИЧНОСТЬЮ И/ИЛИ ГИПЕРКИНЕЗАМИ

Мачевская О.Е., Харламов Д.А., Зиненко Д.Ю., Хафизов Ф.Ф.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г Москва

Введение. Лечение повышенного мышечного тонуса и гиперкинезов, особенно тяжелых диффузных проявлений, при помощи широко распространенных традиционных методов терапии, представляет большие сложности, с учетом ограниченных возможностей или противопоказаний для каждого метода. В этом случае методикой выбора становится хроническая интратекальная инфузия баклофена при помощи имплантируемой программируемой системы — помпы.

Цель исследования — оценка эффективности интратекальной баклофеновой терапии у детей с тяжелой диффузной спастичностью и/или гиперкинезами.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 71 ребенок (возраст от 1 года 8 месяцев до 17 лет), из них: со спастическим тетрапарезом — 42 ребенка, нижней спастической параплегией — 2, гемипарезом — 1 и спастико-гиперкинетической формой ДЦП — 26 человек. По классу функционирования распределение пациентов было следующим: GMFM (Gross Motor Function Measure, шкала глобальной оценки двигательной функции)–IV-VCs -54 ребенка, GMFM-III-IVCs — 11, GMFM-II-IIICs — 4 и в вегетативном состоянии — 2 человека. 23 ребенка имели в сопутствующем диагнозе симптоматическую эпилепсию и 6 — шунтозависимую гидроцефалию. Трем детям СИТВ начинали после ортопедических операций, у 2 пациентов — на фоне деформирующего прогрессирующего сколиоза. Отбор детей производился по критерию наличия тяжелой диффузной спастики, малочувствительной к ранее проводимым традиционным методам лечения высокого мышечного тонуса. При имплантации устанавливали баклофеновые помпы Codman MedStream 20/40 ml (Programmable Infusion System, Швейцария).

Результаты. Снижение мышечного тонуса в конечностях и лицевой мускулатуре на 1,0-2,0 балла (по шкале Ashworth) было отмечено у 65 пациентов, количества дистонических атак на 60% у 21 ребенка, на 30% у 4 детей и у 1 — полное их исчезновение. 13 детям потребовалось сочетание СИТВ с ботулинотерапией. Улучшение качества сна имелось у всех пациентов, а прибавка массы тела и скачок роста — у 23. В 16 случаях из 17 добились появления самостоятельного стула. При наблюдении за пациентами с эпилепсией аггравации течения заболевания не отмечено. Восемь детей выбыли из наблюдения в результате имевшихся трофических

осложнений — 2 пациента, со смешанной формой ДЦП, в 6 случаях — это было прекращение терапии по желанию родителей.

Заключение. Хроническая интратекальная терапия баклофеном является эффективным методом лечения детей с тяжелой диффузной спастичностью, вторичной дистонией и не вызывает ухудшения течения заболевания у больных с эпилепсией. Менее значимый клинический эффект наблюдается в группе детей с гиперкинетическим синдромом, что дает основание предположить, что в перспективе возможно применение СТВ с другой нейрофункциональной методикой — глубокой стимуляцией мозга — Deep Brain Stimulation (DBS).

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ VNS ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Мачевская О.Е., Харламов Д.А., Зиненко Д.Ю., Хафизов Ф.Ф.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. Одной из самых сложных задач в эпилептологии является поиск альтернативных методов лечения эпилепсии, в случае ее лекарственной резистентности, которая, к сожалению, имеется почти в 30 % случаев медикаментозной терапии. Риск возникновения грубого неврологического дефицита после резекционного хирургического вмешательства, затрагивающего моторную зону, зону речи и т.д. ведет к значительному ограничению количества таких операций. Электростимуляция блуждающего нерва — VNS-терапия — используется как вспомогательный метод лечения, в сочетании с лекарственной поддержкой.

Цель исследования — оценка эффективности VNS-терапии у детей с фармакорезистентной эпилепсией.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 47 пациентов (возраст от 3 до 25 лет). Из них: с симптоматической парциальной эпилепсией — 22 ребенка, туберозным склерозом (ТС) — 5, синдромом Леннокса-Гасто (СЛГ) — 1, симптоматическим вариантом СЛГ — 3, эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне — 1, криптогенной эпилепсией — 1 и юношеской миоклонической эпилепсией — 1 человек. На имплантацию стимулятора планировались дети, с установленной резистентностью к противоэпилептической терапии, и в одном случае, после неэффективности кортикальной резекции доли (эпилептогенного очага) головного мозга. Во время операции использовали Терапевтическую систему стимуляции блуждающего нерва Vagus Nerve Stimulation Therapy System (Cyberonics, Inc., США), включающую Генератор импульсов (модель 103), имплантируемый электрод (модель 304). В персональное пользование выдавался контрольный магнит (Cyberonics Magnet watch & page style)). Настройка параметров стимулятора проводилась 1 раз в 1-3 месяца, согласно основному протоколу.

Результаты. За 5 лет наблюдения за пациентами были

получены следующие данные: полное исчезновение приступов — 2 ребенка, снижение количества приступов на 50% и более — 11 детей, менее чем на 50% — 9 человек, освобождение от генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКСП) у 2 детей из 12, отсутствие эпизодов статусного течения — у 2 из 3 пациентов. У 17 детей отмечалось уменьшение продолжительности и тяжести приступа, у 14 — редукция или исчезновение постприступных проявлений. Уменьшение индекса эпилептической активности на ЭЭГ отмечено у 3 детей и 2 детям удалось упростить схему противоэпилептической терапии. В отношении изменения качества жизни отмечено: повышение внимания — 23 ребенка, появление способности к играм — 9 человек, нормализация контакта с окружающими — 8 детей, нормализация настроения, снижение агрессивности — 14 пациентов, оптимизация речевой функции у 5, повышение памяти — 8, улучшение процесса обучения — 7 и улучшение качества ночного сна у 28 детей. Десять пациентов выбыли из наблюдения: в результате некомплаентности родителей — 4 ребенка с эпилепсиями при синдромах Драве, Айкарди, миоклонически-астатической эпилепсией и фокальной корковой дисплазией (2 тип); в 1 случае зарегистрирована внезапная смерть при эпилепсии (SUDEP); удаления генератора импульсов производились: в результате инфекционного осложнения — 1 ребенок, пролиферативного фиброза в области электрода стимулятора — 1 человек и в 1 случае по причине отсутствия эффекта после 1,5 лет VNS-терапии; 2 пациента, по достижении возраста, переданы во взрослую сеть. **Заключение.** VNS-терапия является перспективным и безопасным методом лечения резистентных эпилепсий. На наш взгляд лучшие показатели получены у детей с сочетанием нормального интеллекта и единственного фокуса.

ОРТОТЕРАПИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОРТЕЗИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ АТРОФИЯМИ.

Орешков А.Б., Абдулрахим М.

ФГБУ «НИ детский ортопедический институт им. Г.И.Турнера» МЗ РФ

Медицинский центр клинического ортезирования «Ортотерапия», г. С.-Петербург

Введение. Спинальные мышечные атрофии (СМА) — генетически детерминированные дегенеративные заболевания двигательных мотонейронов передних рогов спинного мозга с прогрессирующей дисфункцией нервной и опорно-двигательной систем, приводящей к стойким нарушениям локомоции, включая обездвиживание. Попытки придания пациентам положения «сидя» в течение длительного времени часто невозможны или сопровождаются развитием кифосколиотических деформаций позвоночника. Длительное вынужденное положение сегментов конечностей приводит к характерным деформациям: контрактуры локтевых и коленных суставов, сгибательные кон-

трактуры лучезапястных суставов с девиацией кисти, эквино-варусные\вальгусные деформации голеностопных суставов, сгибательные контрактуры пальцев. Целью ортезирования пациентов со СМА явилась профилактика деформаций позвоночника и конечностей, ортезное сопровождение лечения, расширение возможностей жизнедеятельности пациентов, повышение качества их жизни.

Материал и методы. Клинический материал составил 16 пациентов со СМА (I; II типы) обоего пола в возрасте от года до 16 лет. Применяли технологии экспресс-ортезирования и экспресс-корсетирования низкотемпературным термопластиком (НТП) поликапролактоном, покрытым вспененным полиуретаном, толщиной 0,6мм (турбокаст). Время манипуляции составляло от 15 минут до полутора часов на одного пациента с формированием в итоге от 1 до 7 технических средств реабилитации (ТСР) — корсет, тугор, ортез согласующихся с индивидуальной программой реабилитации (ИПР). Отличительными достоинствами технологии являются контролируемая адгезия листов и память формы ТСР, которые классифицировали по Федеральному перечню, утвержденному распоряжением Правительства РФ №2347 приказом Минтруда РФ № 214 и ГОСТ 13404 от 2012.

Результаты. Контролируемая адгезия листов НТП позволяла снабжать пациентов ТСР, сочетающих в себе функции жесткого корсета, головодержателя и кресла (экзоскелет). Память формы ТСР обеспечивала возможность этапной коррекции контрактур конечностей с частотой раз в 2-4 недели. Комплекты сменных ортезов в крайних положениях движений применяли для сохранением нормальной амплитуды движений суставов, соответственно, для сохранения естественной формы суставных поверхностей.

Заключение. Клиническое экспресс-ортезирование НТП (турбокаст), оставаясь симптоматическим и паллиативным лечением, является доступным и эффективным сопровождением комплексного лечения пациентов со спинально-мышечной атрофией, позволяющего существенно улучшить качество жизни благодаря смене статуса «лежачего больного» на «сидячего» с одновременной значимой коррекцией контрактур сегментов конечностей.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ.

Савельева Н.Н., Якунина А.В., Темина Л.Б., Черникова В.В.

Самарский государственный медицинский университет; отделение для детей с поражением ЦНС и нарушением психики ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, г. Самара

Введение. Популяционная частота tuberозного склероза составляет 1:100 000. В последнее время появились новые перспективы лечения больных данной группы наследственных заболеваний. По-

этому изучение клинко-эпидемиологических особенностей болезни Бурневилля-Прингла является актуальной и значимой проблемой.

Цель исследования. Изучить клинко-эпидемиологические особенности tuberозного склероза в Самарской области.

Материалы и методы. В Самарской области под наблюдением неврологов и генетиков находятся 19 больных tuberозным склерозом. Среди больных tuberозным склерозом 12 лиц мужского пола и 7 — женского пола. Возраст наблюдаемых больных от 2 лет до 27 лет. Отмечается преобладание мальчиков школьного возраста. Тип мутаций — в 10 случаев спорадический, в 9 — с аутомно-доминантным типом наследования.

Среди больных с аутомно-доминантным типом наследования наблюдаются 9 представителей 4 семей, в которых каждый больной член семьи имеет больного родителя. Причем у родителей в большинстве случаев отмечаются только кожные проявления. Лишь у одной женщины выявлены множественные ангиолипомы почек, а в детском возрасте наблюдались эпилептические припадки. Данное обстоятельство можно объяснить явлением антицепаии генов.

У 12 больных диагностирована симптоматическая фокальная эпилепсия. Это пациенты детского возраста от 6 до 10 лет, среди которых 9 мальчиков и 2 девочки; а также одна женщина 29 лет с наличием эпилептических приступов в анамнезе. Дебют эпилепсии у всех больных отмечался в возрасте от 4 месяцев до 2 лет в большинстве случаев с эпилептических спазмов. Диагноз tuberозный склероз был выставлен в детском возрасте 15 больным, 12 из которых были обследованы по поводу симптоматической эпилепсии, а 3 детей были осмотрены ввиду заболевания сибса. Постановка диагноза во взрослом возрасте отмечалась 4 больным, которые являются родителями больных tuberозным склерозом и симптоматической фокальной эпилепсией детей.

Заключение. Таким образом, более ранняя диагностика tuberозного склероза связана с семейными случаями заболевания и наличием эпилепсии. Среди пациентов Самарской области преобладают спорадические мутации, что соответствует общепопуляционным данным. Доминирующей формой является форма с поражением головного мозга, кожи и почек.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ УНФЕРРИХТА-ЛУНДБОРГА ПО ДАННЫМ САМАРСКОГО ОБЛАСТНОГО ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Савельева Н.Н., Якунина А.В., Повереннова И.Е.

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Введение. Болезнь Унферрихта-Лундборга относится к прогрессирующим миоклонус-эпилепсиям дегенеративного характера. Ввиду неуклонного нарастания симптомов данного заболевания, своевременная диагностика необходима для раннего назначения адекватной терапии. Поэтому изучение клинических осо-

бенностей болезни Унферрихта-Лундборга является актуальной проблемой современной неврологии.

Цель исследования. Выявить клинические особенности течения болезни Унферрихта-Лундборга по данным Самарского областного противосудорожного центра.

Материалы и методы. В Самарском Областном противосудорожном центре в период с 1994 г. по 2014 г. наблюдалось 6 больных БУЛ. Среди них 3 — лица женского пола и 3 — мужского пола. Возраст дебюта эпилепсии составил 11-12 лет, отмечалось постепенное прогрессирование заболевания с учащением миоклоний, появлением статико-координаторных нарушений. В подростковом возрасте пациенты наблюдались с диагнозом юношеская миоклоническая эпилепсия, и лишь спустя 5-8 лет был верифицирован верный диагноз. В 2 случаях наблюдалось тяжелое течение заболевания с быстрым прогрессированием симптоматики и потерей трудоспособности в молодом возрасте, в 1 случае — легкое течение с отсутствием прогрессирования симптомов, в 3 случаях — среднетяжелый вариант течения с умеренным нарастанием симптомов.

Интересен семейный случай болезни Унферрихта-Лундборга. Нами наблюдались два пациента — родные брат и сестра. Отмечался одинаковый возраст дебюта эпилепсии, умеренные темпы прогрессирования симптомов с появлением очаговой неврологической симптоматики в течение 6 лет. Наблюдался драматический эффект от терапии вальпроатами в виде значительного урежения приступов. Сестра перенесла стереотаксическую таламотомию на кафедре неврологии и нейрохирургии СамГМУ, в настоящее время получает вальпроаты и бриварacetам (в рамках клинического исследования). Проживает с матерью, возраст пациентки — 54 года. Ее брат умер во время эпилептического статуса, от проведения стереотаксической операции мать пациента отказалась.

Заключение. Выделены различные варианты течения болезни Унферрихта-Лундборга в зависимости от темпов прогрессирования симптоматики. Наиболее характерен среднетяжелый вариант течения заболевания с умеренным нарастанием симптомов.

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИОННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.

Сергеева О.Н., Миронова Ю.Г., Бибик А.С.

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Минздрава России, г. Кемерово
МБУЗ Детская городская
клиническая больница №5 г. Кемерово

Введение. Нервно-психическое развитие ребенка — сложный процесс, в основе которого лежит генетическая программа, которая реализуется в условиях постоянной смены средовых факторов. Инфекционные заболевания нервной системы в неонатальном периоде составляют значительный удельный вес в структуре

заболеваемости и детской смертности, нарушая нормальный ход физического и психического развития, и, приводя к частичной или полной инвалидности.

Цель исследования — оценить нервно-психическое развитие (НПР) детей в возрасте 1 месяца, перенесших инфекционное поражение центральной нервной системы (ЦНС) в неонатальном периоде.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 29 доношенных детей в возрасте 1 месяца, на базе отделения патологии новорожденных МБУЗ ДГКБ № 5 г. Кемерово. Выделены 2 группы детей: 1-я — с инфекционным поражением ЦНС (13 детей (44,8%)) и 2-я — с перинатальным поражением ЦНС гипоксически-ишемического генеза (ППЦНС) (16 детей (55,2%)).

Проанализированы анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные данные. Оценка НПР проведена по методике А.Ю. Панасюка, Л.А. Бударевой.

Результаты. В результате исследования в 1-й группе у 2 детей (15,4%) выявлено пограничное снижение коэффицента психического развития (КПР), у 11 детей (84,6%) — грубая задержка НПР. Во 2-й группе нормальный диапазон КПР выявлен у 1 ребенка (6,3%), пограничное снижение КПР — у 10 детей (62,5%), грубая задержка психического развития — у 5 детей (31,2%). КПР в группе детей, перенесших инфекционное поражение ЦНС ($30,9 \pm 7,38\%$) статистически ниже, чем в группе детей с ППЦНС ($68,44\% \pm 3,7$) ($p=0,0003$). В структуре параметров НПР в группе детей, перенесших инфекционное поражение ЦНС задержка НПР проявилась главным образом нарушением речевого развития и индивидуально-социального поведения, тогда как адаптация и грубая моторика страдала менее значительно. Наиболее чувствительными к гипоксическому повреждению оказались также индивидуально-социальное поведение и речь, менее нарушились сферы грубой моторики и адаптации.

Заключение. Инфекционные поражения ЦНС, перенесенные в неонатальном периоде, способствуют грубой задержке НПР у детей в возрасте 1 месяца, которая проявляется нарушением всех сфер НПР с преобладанием в отставании речевого развития и индивидуально-социального поведения.

ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА КОГНИТИВНУЮ АДАПТАЦИЮ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Степанова Е.Ю., Радаева Т.М., Борисов В.И., Трушина И.А., Береснева Е.Е.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Введение. Когнитивная адаптация в детском возрасте остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной медицины. Дисфункция психоневрологического развития отмечается у 30-56% школьников. Нарушение когнитивной адаптации часто связано с состоянием вегетативной нервной системы, нарушения в ее работе служат диагностической базой

уровня глубины любого когнитивного расстройства.

Цель исследования: оценить влияние вегетативной дисфункции на когнитивную адаптацию у детей школьного возраста.

Материалы и методы. Нами наблюдался 31 ребенок (18 мальчиков, 13 девочек) 10-16 лет (средний возраст 13,3) с вегетативной дисфункцией. Основные жалобы были на головные боли, головокружения, сложности в обучении, снижение памяти и концентрации внимания, нарушение поведения и работоспособности. В неврологическом статусе — очаговая микросимптоматика, признаки вегетативной дисрегуляции. Все пациенты получали стандартную фармакотерапию пираретамом с витаминами группы В инъекционно в комбинации с физиотерапевтическим лечением. Объективизация вегетативного статуса произведена методом нейрокардиоинтервалографии (НКИГ). Когнитивная адаптация оценивалась с помощью анкетирования детей и родителей; нейропсихологического исследования (НПИ) — методика А.Р. Лурия адаптированная к детскому возрасту. При первичном исследовании с помощью НКИГ больше половины имели ваготонию — 51,6%, 22,6% — симпатикотонию, 25,8% — эйтонию. По данным НПИ нарушение когнитивных функций в различной степени наблюдались у всех детей. Снижение памяти отмечено у 71%, изменение ассоциативного мышления — у 65%, устойчивости внимания — у 61%, вработываемости — у 50%, эффективности работоспособности — 10%.

Результаты. На фоне проводимого лечения у всей группы обследуемых наблюдалась положительная клиническая динамика. По результатам НКИГ в группе детей с ваготонией отмечалась более выраженная и устойчивая динамика в виде нормализации вегетативного тонуса у 19,4%, чем в группе с симпатотонией — всего 9,7%. При оценке НПИ улучшение когнитивных функций — лишь у 29%.

Заключение. Исходные результаты указывают что компенсаторные возможности у детей с вегетативной дисфункцией выражены слабо, характеризуются большой лабильностью вегетативных показателей в сочетании с нарушениями когнитивной адаптации. На фоне проводимого лечения отмечается улучшение вегетативных показателей, при этом исходная ваготония эффективно корректируется стандартной терапией. Данные НПИ отмечают улучшение лишь у трети школьников, что требует дополнительных лечебных и нейропсихологических мероприятий.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С СИМПТОМАТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ.

Темина Л.Б., Кордонская И.С., Новячкова Е.И., Заболотная А.В., Смирнова Т.П.

ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, г. Самара

Цель работы: проанализировать структуру когнитивных нарушений и взаимосвязь с клинико-диагностическими данными у детей с эпилепсией.

Материалы и методы: 37 историй болезни (25 мальчиков и 12 девочек) 2013 года детей с эпилепсией от 8 до

16 лет, проходивших лечение в противоэпилептическом центре и направленных на консультации психолога и логопеда по разным показаниям.

По форме заболевания у всех диагностирована симптоматическая эпилепсия: 25 человек с фокальной симптоматической и 8 — с криптогенной, 4 ребенка с эпилептической энцефалопатией (симптоматический вариант). Это дети с разными поражениями (генетические заболевания — 8, пороки развития — 3, атрофия гиппокампа -1, нейроинфекции — 2, у остальных — перинатальное поражение разной степени — 14). У большинства по ЭЭГ (62%) эпилептиформная активность локализовалась в лобно-центро-височных отделах в разных соотношениях: преимущественно по типу мультирегионарной и лишь у 10 (27% всех) локально в одной из этих областей. По МРТ более выраженные изменения сочетались с более значимыми нарушениями интеллекта и речи (обширные зоны энцефаломалиции, атрофии, кистозно-глиозные изменения).

У 12 выявлена умственная отсталость, у 22 интеллектуально-мнестические нарушения (ИМН), у троих детей интеллект был нормальным. У большинства отмечен 3й уровень речевого развития (16 детей — 43%), у 6 — недоразвитие речи 2 уровня; у 3 — 1 го уровня. У 1 не было отклонений. У остальных отмечены дисграфия, дизартрия, дислексия.

По возрасту дебюта эпилепсии выделены 5 групп. На первые две пришлось по 6 детей (по 16%): дебют до 6 месячного возраста и в возрасте с 7 до 11 месяцев; дебют приступов с 1 года до 3 лет отмечен в 11 наблюдениях (30%), с 4 до 6 лет — в 5 (14%), и у 9 больных (24%) — с 7 до 16 лет. У детей с олигофренией отмечено преобладание дебюта в раннем возрасте (9 из 12 детей с олигофренией — 75%), особенно в первом полугодии жизни (6 детей — 50% из них же). При ИМН эпилепсия дебютировала у большинства также на возраст до 3 лет, но в меньшей степени (55%), чем у детей с умственной отсталостью. У всех детей с нормальным интеллектом дебют пришелся на возраст 1 до 3 лет.

Вывод. Чем раньше повреждающие факторы воздействуют на развивающийся мозг, приводя к структурным изменениям, тем раньше можно ожидать дебюта симптоматической эпилепсии и тем более значимых когнитивных нарушений. Особенно уязвим в этом отношении возраст до 3 лет.

ХИРУРГИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ МНОГООЧАГОВОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ТУБЕРОЗНЫМ СКЛЕРОЗОМ.

Шарков А.А., Воробьев А.Н., Троцкий А.А., Савкина И.С., Дорофеева М.Ю., Меликян А.Г., Головтеев А.Л.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. Туберозный склероз относится к редким генетическим заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования. Особенностью данного заболевания являются множественные гамартомы,

выявляемые в различных органах, в том числе и головном мозге. Несмотря на многоочаговость поражения головного мозга при туберозном склерозе, у части пациентов эпилептогенным является только один из туберов, что и обуславливает высокую эффективность хирургического лечения эпилепсии.

Материалы и методы. В хирургическую группу больных с туберозным склерозом вошло 17 детей в возрасте от 1 года до 13 лет (медиана 3,5 года), которые прошли хирургическое лечение в НИИ НХ им. Н.Н. Бурденко. В предхирургическом обследовании всем пациентам проводилось видео-ЭЭГ мониторинг, МРТ головного мозга по программе эпилептологического сканирования. В качестве дополнительных методов обследования использовались иктактная/интериктактная МЭГ, ОФЭКТ. При катamnестическом обследовании проводилось повторное МРТ головного мозга и рутинное ЭЭГ, оценку хирургического лечения определяли по шкале Engel. Кроме того оценивалось психомоторное развитие детей. Длительность катamnестического наблюдения варьировалась от 9 до 67 месяцев (медиана — 32 месяца).

Результаты. Доля пациентов, которые были полностью вылечены от эпилепсии (исход 1а по Engel) в нашей группе составило 89%, что сопоставимо с данными мировой литературы. У оставшихся 2 детей состояние осталось без изменений (исход 4В по Engel). Причем полностью отменили терапию у 3 детей, существенно снизили дозу антиэпилептических препаратов — 7, и еще у семерых пациентов терапия осталась в полном объеме. У 5 пациентов отмечается улучшение адаптивного поведения в повседневной жизни.

Заключение. Таким образом, несмотря на многоочаговое поражение головного мозга, хирургическое лечение эпилепсии является высокоэффективным у пациентов с туберозным склерозом, и позволяет не только избавить пациента от приступа, но и способствовать улучшению психомоторного развития.

ОСОБЕННОСТИ МРТ КАРТИНЫ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ С ПРОДОЛЖЕННОЙ СПАЙК-ВОЛНОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ ВО СНЕ.

Шидловская О.А., Белоусова Е.Д.

НИКИ Педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России г. Москва

Этиология данного синдрома до сих пор недостаточно

изучена. Примерно у одной трети пациентов обнаруживаются изменения на МРТ головного мозга. Цель исследования: провести анализ этиологических факторов при эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активности во сне, установить особенности МРТ картины.

Материалы и методы: в исследовании включены 100 детей в возрасте от 2 до 14 лет с эпилептическими приступами в анамнезе и индексом продолженной спайк-волновой активности во сне более 50%. Всем пациентам проводилось видео ЭЭГ мониторинг во время дневного или ночного сна минимум в течении 4-х часов, МРТ головного мозга с разрешением 1,5 Т. **Результаты:** наиболее часто встречающейся патологией головного мозга при данном синдроме является гидроцефалия — 31%, перивентрикулярная лейкомаляция отмечалась у 26% пациентов, атрофия коры головного мозга той или иной степени выраженности у 14%, пороки головного мозга у 9%, патологии не было выявлено в 28% случаев. По этиологии самой частой причиной развития заболевания является гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде — 49%. У 11% пациентов развитие CSWS обусловлено трансформацией доброкачественных фокальных идиопатических эпилепсий (характерные черты — более ранний дебют приступов — до 4-х лет, их полиморфный характер, не всегда связаны со сном, резистентность к антиэпилептической терапии). Пороки развития головного мозга выявлены у 9% пациентов, последствия перенесенной нейроинфекции отмечались у 5%. У 26% пациентов этиологический фактор не был установлен.

Выводы: наиболее распространенным этиологическим фактором развития эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне является гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде, следствием чего является формирование перивентрикулярной лейкомаляции или гидроцефалии. Значительное место среди причин заболевания также занимают трансформация доброкачественных фокальных идиопатических эпилепсий и пороки головного мозга. У 28 пациентов не смотря на наличие эпилептических приступов, высокого индекса эпилептической активности, когнитивных нарушений патологии головного мозга выявлено не было, что предполагает генетическую природу заболевания.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ТЕЗИСЫ

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Балаболкин И.И., Булгакова В.А.

Научный Центр здоровья детей, г. Москва

В настоящее время оценка действия аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) осуществляется в основном по конечному результату клинической эффективности. Известно, что механизм аллергенспецифической иммунотерапии основан на перестройке характера иммунного

ответа, поэтому важной задачей является поиск информативных параметров иммуномониторинга на раннем этапе терапии, что особенно актуально как в плане отбора пациентов для проведения иммунотерапии, так и для своевременного определения тактики дальнейшего лечения. Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между клинической эффективностью аллергенспецифической иммунотерапии и исходными уровнями растворимых факторов иммунного ответа, а также их динамикой в результате лечения детей с atopической бронхиальной астмой.

В исследование были включены 51 пациент в возрасте от 7 до 14 лет с atopической бронхиальной астмой средне-тяжелого персистирующего течения в периоде ремиссии с выраженной поливалентной сенсибилизацией, получавшие первый курс АСИТ парентеральным способом. В сыворотке пациентов дважды до начала и через 4 недели иммунотерапии иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов определялась концентрация растворимых мембранных рецепторов sCD4, sCD25, sCD30, sCD40, sCD54, sCD62E, sCD95, sCD178, цитокинов IL2, IL12, IL4, IL5, IFN- γ , TNF- α , эотаксина. За нормативные уровни были взяты данные исследования указанных показателей у 30 относительно здоровых детей того же возраста. Через 12 месяцев также оценивалось достижение клинического эффекта АСИТ. Значимое клиническое улучшение при проведении АСИТ у 39 (76%) пациентов сопровождалось достоверным повышением концентрации IFN- γ , тенденцией к повышению IL12, IL2 и sCD25, понижением уровня TNF- α , IL4, IL5, sCD4, sCD30, sCD95, sCD54, sCD62E ($p < 0,05$). При отсутствии клинического эффекта АСИТ у 12 детей выявлялись достоверно низкие уровни IFN- γ , IL12 и высокие концентрации TNF- α , IL4, IL5, sCD4, sCD30, sCD54, sCD62E, которые существенно отличались от показателей детей с положительным результатом иммунотерапии. При этом у 8 из них определялось наиболее выраженное отличие исходных уровней IFN- γ , TNF- α , IL4, IL5, IL12, sCD4, sCD30, sCD95, sCD54, эотаксина ($p < 0,05$).

Таким образом, установлены значимые различия концентраций сывороточных маркеров у пациентов с положительным эффектом иммунотерапии и при его отсутствии. Определение соотношения их концентраций до начала и через 4 недели иммунотерапии позволяет оценивать эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при atopической бронхиальной астме у детей уже на раннем этапе лечения и производить более точный отбор больных для проведения последующих курсов иммунотерапии, а также может служить обоснованием для проведения иммунофармакотерапии.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б., Приходько О.Б., Чурина А.Е., Чурин В.В.

ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России
г. Благовещенск

Введение. Повторные респираторные заболевания часто болеющих детей (ЧБД) приводят к нарушению функционирования различных органов — кардиореспираторной, вегетативной нервной системы, способствуют снижению иммунорезистентности организма и срыву компенсаторно-адаптационных механизмов.

Цель исследования: изучить морфофункциональные особенности ЧБД 7-8-летнего возраста.

Материалы и методы исследования: У 85 часто ЧБД определены соматотипы и функциональные показатели кардиореспираторной системы — жизненная емкость легких (ЖЕЛ), должная жизненная емкость легких (ДЖЕЛ), частота сердечных сокращений (ЧСС), силовой индекс (СИ) (динамометрия), жизненный индекс (ЖИ), коэффициент выносливости. Группу сравнения составили 50 детей без частых заболеваний в анамнезе. Статистическая обработка Statistika 6.0.

Результаты. Среди 85 детей гармоничное развитие наблюдалось у 41 ребенка (48,2%), дисгармоничное у 44 (51,8%). Среди 53 девочек гармоничное развитие наблюдали у 27 (50,9%), дисгармоничное — у 26 (49,1%). Среди 32 мальчиков гармоничное развитие у 14 (43,8%), дисгармоничное — у 18 % (56,2%). Из гармонично развитых девочек 44,5% имели мезосоматотип, 29,6% — макросоматотип, 25,9% — микросоматотип. Среди мальчиков соответственно мезосоматотип — 43%, макросоматотип — 42,8%, микросоматотип — 14,2%. У ЧБ девочек с дисгармоничным развитием чаще наблюдались недостаточность массы тела в сочетании с недостаточностью роста. У ЧБ мальчиков с дисгармоничным развитием чаще наблюдались: избыточность роста, недостаточность массы, относительно узкая грудная клетка. Результаты функциональных исследований выявили снижение ЖЕЛ в группе ЧБД с гармоничным развитием на 25,6%, у детей с макросоматотипом ЖЕЛ уменьшена на 28,6%, что снижает приспособляемость организма к выполнению физической нагрузки. У ЧБД детей с дисгармоничным развитием по сравнению с контрольной группой в целом выявлено снижение показателей ЖЕЛ ($p < 0,05$). Было более выражено снижение отмечено в группах с избыточностью роста — на 42%, с недостаточностью массы — на 30,5%, с избыточностью массы — на 28,9%, как среди мальчиков, так и девочек, что было ниже чем у гармонично развитых детей ($p < 0,05$).

Выводы. Выявленные морфофункциональные особенности 7-8-летних детей свидетельствуют о дискоординации их развития и характеризуют ЧБД как группу риска по формированию функциональной напряженности со стороны кардио-респираторной системы, что снижает компенсаторно-адаптационный потенциал организма.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ВЕДЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.

Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Актуальность. Симптоматика обструктивного бронхита (БОС) и обострения бронхиальной астмы (БА) у детей раннего возраста имеет однотипную картину. По данным Национальной программы по БА, каждый четвертый ребенок переносит БОС до 6-летнего возраста, при этом диагноз БА запаздывает на 4-5 лет и более.

Цель: выявление клинических особенностей группы детей с бронхообструктивным синдромом, которым в дальнейшем был подтвержден диагноз бронхиальная астма, и оценить их ведение в условиях поликлиники. **Материалы и методы.** Проанализировано течение БОС до установления диагноза БА по данным 50 амбулаторных карт (форма 112/у) детей с впервые выявленной БА в возрасте от 3 до 10 лет.

Результаты. Средний возраст обследованных детей — 6,7 года, 33 мальчика (66%), 17 девочек (34%). 68% детей посещали/посещают ДДУ, начало посещения пришлось на возраст 2,2 года. Среднее количество ОРЗ — 5,8 эпизода/год, 20% из них — обструктивный бронхит. После перенесенного ОРЗ у 30% сохранялся кашель более 2-х недель. У 34% детей зафиксировано более чем 3 эпизода обструкции. БОС возникал в среднем через 2,3 дня от начала ОРЗ, и продолжался 4,2 дня. Диагноз БА выставлен у 30% детей, перенесших один эпизод БОС, у 16% — два эпизода, у 50% — три и более эпизода. У 96% детей имелись сопутствующие аллергические заболевания. Наследственность по атопии отягощена у 62% детей.

Определение уровня общего иммуноглобулина Е (Ig E) проведено у 48% детей; уровня специфического Ig E — у 22%.

47% детей получали во время эпизодов БОС антибактериальную терапию, в 20% назначалась бронхолитическая терапия без описания в амбулаторной карте клиники БОС.

Таким образом, выявлены клинические особенности группы детей с бронхообструктивным синдромом, а также дефекты ведения таких детей на амбулаторно-поликлиническом уровне, что необходимо учитывать для своевременной диагностики и лечения бронхиальной астмы.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ФЕНОТИПЫ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ИХ ИЗМЕНЕНИЕ В ДИНАМИКЕ

Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В.

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Вирус-индуцированная астма представляет собой один из фенотипических видов бронхиальной астмы (БА). Вирусные инфекции ассоциируют с обострением БА у детей в 80–85% случаев.

Цель работы. Оценить в динамике клеточный состав индуцированной мокроты (ИМ) у детей с обострением

БА на фоне острого респираторного заболевания (ОРЗ).

Материалы и методы. Длительность исследования составила 6 недель. Цитологическое исследование ИМ выполнено на 1 и 42 день. Проводилось исследование мазков из зева и носа на респираторные вирусы методом ПЦР (аденовирус, бокавирус, РС-вирус, метапневмовирус, парагрипп, коронавирус, риновирус, грипп А/В). В исследование включено 26 детей 7-16 лет с легким персистирующим течением БА и обострением на фоне ОРЗ.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследованных детей составил 8,5 лет, возраст установления диагноза БА — 4,4 года, стаж заболевания БА — 4,1 года. У всех пациентов заболевание начиналось остро и сопровождалось появлением симптомов обострения БА. При вирусологическом исследовании определен следующий спектр возбудителей: риновирус — 69,2%, коронавирус — 19,2%, респираторно-синцитиальный вирус — 9,6%, вирус парагриппа — 9,6%, у 9,6% — сочетание вирусов.

По результатам цитологического исследования ИМ определялся тип воспаления: эозинофильное (эозинофилы >3%), нейтрофильное (нейтрофилы >61%), смешанное гранулоцитарное (эозинофилы >3% + нейтрофилы >61%) и малогранулоцитарное (эозинофилы <3% и нейтрофилы <61%).

В нашем исследовании фенотипы распределились следующим образом: эозинофильный — 11,5% и 23,1% через 6 недель; нейтрофильный — 53,9% и 23,1% ($p=0,046$); смешанный — 15,4% и 11,5%; малогранулоцитарный — 19,2% и 42,3% соответственно. Обращает на себя внимание непостоянство воспалительных фенотипов в динамике через 6 недель.

Таким образом, наиболее устойчивой характеристикой оказалось эозинофильное воспаление, что вполне объяснимо отсутствием коррекции базисной (противовоспалительной) терапии за данный период. За 6 недель в 2 раза уменьшилось количество детей с нейтрофильным типом воспаления и соответственно в 2 раза больше стало детей с малогранулоцитарным типом.

ПОЛИОРГАННАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЁГЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Иванникова А.С., Почивалов А.В.

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

Введение. В последние годы проблеме дисплазии соединительной ткани уделяется большое внимание, о чем свидетельствует нарастающее число публикаций. Данный факт связан с широкой распространенностью последней и полиорганным характером имеющихся нарушений.

Цель исследования — изучить особенности сопутствующей патологии у детей с бронхологическими заболева-

ниями, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы: проведено обследование 237 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно, находящихся на стационарном лечении с заболеваниями нижних дыхательных путей (бронхиальной астмой, острым бронхитом и внебольничной пневмонией). Больные были разделены на 2 группы. В I (основную) группу вошло 152 ребёнка с бронхолегочной патологией, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани. II группу (контроля) составили 85 детей с болезнями нижних дыхательных путей без дисплазии соединительной ткани. Диагностика последней осуществлялась на основании критериев Т.И. Кадуриной (2009 г.). Работа включала комплексное обследование больных с помощью клико-анамнестических, лабораторных (общеклинический и биохимический анализ крови, определение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке), функциональных (электрокардиография, компьютерная флоуметрия, бронхофонография) методов. По показаниям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, фиброэзофагогастродуоденоскопия, осмотр узкими специалистами (невролога, офтальмолога, ортопеда, медицинского генетика).

Результаты. В ходе исследования было установлено, что у детей с бронхолегочной патологией на фоне дисплазии соединительной ткани чаще, чем у пациентов II группы выявлялась патология опорно-двигательной — у 49,3% детей ($p < 0,000001$), пищеварительной — у 41,4% пациентов ($p < 0,000001$) и сердечно-сосудистой — у 31,4% больных ($p = 0,0005$) систем. У пациентов I группы среди заболеваний опорно-двигательного аппарата наиболее часто диагностировались: сколиоз (23,0% детей), плоскостопие (11,8% детей) и плосковальгусная деформация стоп (19,7% детей). Первое место в структуре патологии желудочно-кишечного тракта у больных I группы занимал хронический гастродуоденит — у 18,4% детей. Данное заболевание наблюдалось у 5,9% детей II группы ($p = 0,0132$). Рефлюксная болезнь диагностировалась у 19,1% детей основной группы и у 3,5% пациентов группы контроля ($p = 0,0016$). Заболеваемость дискинезией желчевыводящих путей также была выше в I группе (у 18,4% больных I группы и у 7,1% детей II группы) ($p = 0,0278$). В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей I группы достоверно чаще (в 3,2 раза), чем у пациентов группы контроля диагностировались нарушения ритма и проводимости сердца ($p = 0,0011$). По результатам ультразвукового исследования сердца и сосудов было отмечено, что малые аномалии развития сердца регистрировались только у детей с дисплазией соединительной ткани (аномалии хордального аппарата — у 8,6% пациентов; пролапс митрального клапана — у 5,9% детей) ($p = 0,0002$). Среди патологии нервной системы у пациентов основной группы наиболее часто диагностировался синдром вегетативной дисрегуляции — у 52 детей (34,2%). Данная патология вы-

являлась у 7 пациентов (8,2%) II группы ($p < 0,000001$). Кроме того, в I группе наблюдалась слабая прямая корреляционная связь между заболеваемостью синдромом вегетативной дисрегуляции и патологией пищеварительной системы ($r = 0,27$; $p = 0,0009$).

Заключение. Проведенное исследование показало, что детям с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, необходимо проведение более тщательного клинического обследования с обязательным включением электрокардиографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости и сердца, своевременное проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии с целью ранней диагностики патологии опорно-двигательной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, а также синдрома вегетативной дисрегуляции.

АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ.

Керимов М.Б.

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик

Введение. Бронхит является одним из самых распространенных острых заболеваний респираторного тракта у детей. Наиболее сложным следует признать вопрос о назначении и выборе антибиотикотерапии при этом заболевании.

Цель исследования — изучение различных аспектов рационального применения антибиотиков у детей, страдающих острым бронхитом.

Материалы и методы. Проанализировано 100 медицинских карт детей раннего возраста, находящихся на лечении в Республиканской детской клинической больнице с диагнозом «острый бронхит».

Результаты. Было установлено, что 100 % детей с острым бронхитом получали антибактериальную терапию в условиях стационара. При этом только в 22 случаях для этого имелись обоснованные показания. У всех пациентов применялся инъекционный путь введения антибиотиков; ступенчатый принцип их использования не отмечен ни в одном случае. Кроме того, 7 детей получали два антибиотика одновременно; а в 8 случаях проводилась замена антибактериального препарата на 5-8 день госпитализации, что, вероятно, связано с суперинфекцией. В качестве стартовой терапии у подавляющего числа пациентов назначались цефалоспорины III поколения, и лишь у 17 детей — антибиотиков «золотого стандарта» — аминопенициллины и цефалоспорины I-II поколения.

Заключение. Анализ полученных данных выявил большое число случаев необоснованного применения антибиотиков при острых бронхитах у детей, их нерациональный «стартовый» выбор, высокую инъекционную нагрузку на маленьких пациентов. Необходимо энергичнее внедрять в повседневную практику современные методические рекомендации, формуляры и руководства, отражающие возможности рациональной антибиотикотерапии ОРЗ у детей.

РАННИЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Конакова Д.А., Цой Е.Г., Маликова Л.Г.,
Цигельникова Л.В., Краева С.Ю.

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Кемерово,
МБУЗ Детская городская клиническая больница №5, г. Кемерово

Введение. Болезни легких занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и грудных детей. Повышение выживаемости детей с низкой массой тела и экстремально низкой массой тела при рождении, имеющих большую частоту развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) обуславливает актуальность поиска новых подходов к профилактике, диагностике и лечению этой патологии. Именно поэтому важно выявить ранние диагностические критерии заболевания и своевременно скорректировать терапию. Цель исследования — выявление ранних диагностических критериев БЛД у недоношенных новорожденных. Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 60 недоношенных детей на базе неонатальных отделений МБУЗ ДГКБ №5 г. Кемерово в 2014–2015 гг. Срок гестации составил от 25 до 36 недель. В основную группу вошли 24 ребенка (40%), имеющих диагноз БЛД, в контрольную группу — 36 младенцев (60%), у которых БЛД не развилась. Проанализированы клиничко-анамнестические данные, антропометрия, показатели кислотно-основного состояния, гемограммы, биохимических исследований крови, результаты рентгенологических исследований, УЗИ головного мозга, ЭХО-КГ.

Результаты. В результате исследования было выявлено, что уменьшение срока гестации (менее $29,4 \pm 0,9$ недель, $p=0,014$), низкая масса тела при рождении (менее 1171 ± 88 г, $p=0,000087$), длительная кислородозависимость ($57,4 \pm 15,4$ дней, $p=0,013$) способствуют развитию БЛД. Явления гиперинфляции (50%, $p=0,025$) в первые трое суток были характерны для контрольной группы, тогда как в основной группе признаки гиперинфляции появились после 4 суток жизни и сохранялись в последующем длительно. На фоне сохраняющейся гиповентиляции на 11–20 день в основной группе (33,3%, $p=0,0073$) появляются такие изменения, как мигрирующие ателектазы и мелкокистозные просветления, встречающиеся в 25 % случаев ($p=0,016$). К концу первого месяца жизни у детей основной группы отмечается сохранение гиповентиляции (50 %, $p=0,000077$), появление эмфиземы (29,2%, $p=0,0035$), фиброзных изменений и зон локального просветления (20,8%), и сохранение этих признаков в последующем. **Выводы.** Риск развития БЛД увеличивается при уменьшении срока гестации, низкой массе тела. Отсутствие гиперинфляции легочной ткани в первые трое суток, появление после 10 суток на рентгенограммах признаков гиперинфляции, мелкокистозных просветлений,

мигрирующих ателектазов, на фоне сохраняющейся гиповентиляции, а после 20 суток — эмфиземы и лен-тообразных уплотнений, подтверждает развитие БЛД, а значит является прямым показанием к изменению тактики лечения и выхаживания ребенка.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОМ ПНЕВМОНИТЕ У ДЕТЕЙ

Лев Н.С., Ружницкая Е.А., Мизерницкий Ю.Л.,
Розинова Н.Н., Цыленкова С.Э., Сухоруков В.С.,
Семенов А.В.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Обоснование. Понимание патогенеза альвеолита при гиперчувствительном пневмоните у детей необходимо для адекватного лечения и предупреждения такого осложнения, как фиброз с развитием сотового легкого. Исследование роли цитокинов, участвующих в воспалении остается перспективным, но малоизученным вопросом педиатрии.

Цель — сопоставить уровни ИЛ-4, 5, 8, 10 (pg/ml), TGFβ₁ (ng /ml), GM-CSF (pg/ml) и альвеоломуцина (U/ml) с клиникой гиперчувствительного пневмонита у детей.

Объект и методы исследования: обследованы 93 ребенка с гиперчувствительным пневмонитом в возрасте от 0,5 до 16 лет. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли методом ELISA с использованием ридера «Антос2020».

Результаты исследования. Выявлены прямые корреляции уровня альвеоломуцина и остроты болезни ($r=0,217$), обратные — ИЛ-4 и PO₂ ($r=-0,231$), ИЛ-10 и PO₂ ($r=-0,246$), ИЛ-5 и SaO₂ ($r=-0,330$). Показаны многочисленные корреляции профиля цитокинов с показателями функции внешнего дыхания: прямые — ИЛ-5 с ОЕЛ ($r=0,255$) и уровнем выдыхаемого NO ($r=0,347$); ИЛ-8 с ОЕЛ ($r=0,264$), ООЛ ($r=0,226$) и уровнем выдыхаемого NO ($r=0,224$); TGFβ₁ с ЖЕЛ ($r=0,300$) и ОЕЛ ($r=0,523$); обратные — альвеоломуцина с ОФВ₁, ОЕЛ, уровнем выдыхаемого NO ($r=-0,223$; $r=-0,418$; $r=-0,346$, соответственно); ИЛ-4 с ЖЕЛ ($r=-0,229$); ИЛ-10 с ЖЕЛ ($-0,362$) и ОЕЛ ($-0,694$). Достоверных связей уровней цитокинов с признаками фиброза не найдено.

Заключение: выявлен ряд достоверных корреляций цитокинового профиля с клиническими и функциональными показателями у детей с гиперчувствительным пневмонитом, что углубляет представления о патогенезе заболевания.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS7216389 ГЕНА ГАСДЕРМИНА В У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Левашева С.В.¹, Эткина Э.И.¹, Карунас А.С.²

¹ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

²ФГБУН Институт биохимии и генетики
Уфимского научного центра РАН

Введение. По данным полногеномных анализов ассо-

циации и дальнейших репликативных исследований различные полиморфные варианты гена гасдермина В (*GSDMB*), локализованного в хромосомной области 17q12–q21, ассоциированы с развитием бронхиальной астмы, атопии и аллергического ринита. Предполагается, что *GSDMB* участвует в таких клеточных процессах, как дифференцировка, контроль клеточного цикла, апоптоз, а также вносит вклад в терминальную дифференцировку эпителиальных клеток и поддержания барьерной функции кожи.

Цель исследования. Анализ полиморфного варианта *rs7216389* гена гасдермина В у детей с БА и АД, проживающих в Республике Башкортостан.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 136 детей ($10,9 \pm 3,3$ лет), страдающих бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, и 115 пациентов группы контроля ($13,9 \pm 3,8$ лет). Генотипирование полиморфного варианта *rs7216389* гена *GSDMB* осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием TaqMan® SNP Genotyping Assays C_29062108_10 и TaqMan® Genotyping Master Mix (Applied Biosystems) согласно протоколу фирмы—производителя на амплификаторе с детекцией в реальном времени CFX96™ (BioRad).

Результаты. У детей с БА и АД аллель *rs7216389*Т* встречался статистически значимо чаще, в 56,6% случаев, чем в контрольной группе (47,0%; $p=0,03$, ОШ=1,47, 95% ДИ [1,02–2,1]). В группе больных генотип *rs7216389*Т/Т* встречался в 31,6% случаев, в контроле — 26,1% ($p=0,04$, ОШ=1,31, 95% ДИ [0,75–2,27]), генотип *rs7216389*С/Т* — в 50,0% случаев, в контроле — 41,7% ($p=0,04$, ОШ=1,40, 95% ДИ [0,85–2,30]). Суммарная частота гомо- и гетерозиготных генотипов по аллелю *rs7216389*Т* (**Т/Т* и **С/Т*) составила у детей с БА и АД 81,6%, в контроле — 67,8% ($p=0,04$, ОШ=2,11, 95% ДИ [1,17–3,78]).

Заключение. Аллель *rs7216389*Т* гена *GSDMB* является маркером повышенного риска развития БА у детей с АД, проживающих в Республике Башкортостан.

АНАЛИЗ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА *RS2303067* ГЕНА *SPINK5* С РАЗВИТИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Левашева С.В.¹, Эткина Э.И.¹, Карунас А.С.²

¹ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

²ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН

Введение. Бронхиальная астма (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных хронических заболеваний детского возраста. Одним из факторов высокого риска формирования БА является атопический дерматит (АД). В последние годы продемонстрированы нарушения регуляции эпидермальных генов, кодирующих протеазы или/и их ингибиторы, у больных атопическими заболеваниями. Среди них особое место занимает ген ингибитора сериновых протеаз *SPINK5*, локализованный на длинном плече хромосомы 5 в области 5q31–q32.

Цель исследования. Анализ полиморфного варианта *rs2303067* гена *SPINK5* у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, проживающих в Республике Башкортостан.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 83 ребенка ($11,0 \pm 3,5$ лет) с БА и АД и 152 пациента группы контроля ($13,7 \pm 3,7$ лет). Детям проводилось молекулярно–генетическое исследование, включающее выделение геномной ДНК методом фенольно–хлороформной экстракции с последующим анализом полиморфного варианта *rs2303067* (*c.1258G>A*, *p.Glu420Lys*) гена *SPINK5* методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов и дальнейшим электрофорезом в 7–8% полиакриламидном геле. Далее гель окрашивали раствором бромистого этидия и фотографировали при УФ–освещении.

Результаты. При анализе распределения частот аллелей полиморфного варианта *p.Glu420Lys* гена *SPINK5* в группе детей с БА и АД и в группе контроля статистически значимых различий не установлено. Так, аллель *rs2303067*А* встречался в группе больных в 56,6% случаев, в контроле — 51,6% ($p=0,3$). В каждой из групп исследования наиболее часто определялся генотип *rs2303067*G/A* (48,2% — у детей с сочетанным аллергическим поражением нижних дыхательных путей и кожного покрова, 53,3% — в группе контроля). Генотип *rs2303067*А/А* наблюдался у 32,5% пациентов с БА и АД и 25,0% детей группы контроля. Генотип *rs2303067*G/G* встречался у 19,3% и 21,7% респондентов с БА, АД и контроле соответственно ($p=0,47$).

Заключение. Полиморфный маркер *rs2303067* гена *SPINK5* не ассоциирован с формированием БА у детей с АД, проживающих в Республике Башкортостан.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ КРУПА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Ли Т.С., Антропов Д.А., Леер И.И.

КГБУЗ Детская городская больница № 2, г. Барнаул

Введение. В последние годы возрос интерес к экономической оценке эффективности лечения крупа, одного из частых жизнеугрожающих проявлений острых респираторных заболеваний у детей.

Цель исследования — проанализировать стоимость лечения крупа у детей путем оценки прямых и непрямых затрат и определить наиболее экономичную технологию ведения пациентов.

Материалы и методы. Проведен фармакоэкономический анализ «стоимости болезни» у 200 детей раннего возраста, госпитализированных с крупом. I группа (100 детей) — получала ингаляционно 0,1% раствор Адреналина, II группа (100 детей) — Будесонид (Пульмикорт-суспензия) через компрессорный небулайзер «Омрон».

Результаты. Установлено, что прямые затраты на лечение 1 ребенка во II гр составили 9039,12 руб., что на 33,9% меньше, чем в I гр: за счет сокращения койко/дня и стоимости лекарственных препаратов. При анализе структуры затрат на лечение крупа выявля-

но, что основные расходы — это гостиничные услуги и заработная плата медицинских сотрудников (93%). Непрямые затраты, складывающиеся из недополученного общественного продукта и выплат по больничным листам по уходу за ребенком на 1 пациента в I гр были на 34% выше, чем во II гр (19 822,49 руб. против 13 091,92 руб.) В пересчете на 100 больных экономия составила 673 057 руб. Таким образом, средняя стоимость лечения 1 пациента с крупом в I гр на 34% была выше, чем во II гр (33 487,5 руб. против 22 131,00 руб.). При оценке полной стоимости лечения установлено, что небулайзерная терапия Пульмикортом экономичнее, чем Адреналином. При этом экономия бюджетных средств на 100 больных II группы составила 1 135 645,5 руб. за счет уменьшения прямых и косвенных затрат на лечение.

Заключение. Ингаляционная технология лечения крупа Пульмикортом является не только эффективной и безопасной, но и экономически целесообразной.

БРОНХОСПАЗМ НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ У СПОРТСМЕНОВ-ПОДРОСТКОВ

Маринич В.В., Мизерницкий Ю.Л.

Полесский государственный университет, г. Пинск, Республика Беларусь

Высокие достижения в современном спорте невозможны без эффективной работы кислородтранспортной системы организма, включающей респираторный тракт, альвеолярный аппарат, сосудистое русло, сердце, внутриклеточный транзит кислорода, взаимодействие ферментов цикла Кребса. Рост требований к результату, омоложение спортивных достижений ставит проблему максимальной адаптации и критического расходования ресурсов организма в подростковом возрасте.

В настоящее время отмечается рост распространенности бронхиальной астмы у тренирующихся подростков. Частота астма-подобных симптомов на фоне нагрузки у спортсменов может встречаться у 10-50% активно занимающихся спортом, особенно в зимних видах. При наличии тех или иных форм аллергии частота бронхоспазма на физическую нагрузку ожидается выше, чем в популяции и может достигать до 30%. Бронхиальная астма спортсменов представляет собой респираторное расстройство, проявляющееся симптомами бронхоспазма на фоне физической нагрузки. Возможно развитие постнагрузочного бронхоспазма при отсутствии у спортсмена ранее установленного диагноза бронхиальной астмы. Более рационально не разделять эти понятия и вне зависимости от того, развивается бронхоспазм у спортсмена с бронхиальной астмой или нет, предполагать в обоих случаях возможность «бронхиальной астмы спортсмена».

На сегодняшний день существует несколько теорий, объясняющих патогенез бронхоспазма на физическую нагрузку, наиболее убедительными являются термальная и осмотическая теории. При интенсив-

ных нагрузках происходит потеря жидкости дыхательными путями, в результате чего повышается осмолярность сурфактанта, что, в свою очередь приводит к миграции в клетки дыхательных путей медиаторов воспаления, вызывающих бронхоконстрикцию. Среди данных медиаторов наибольшее значение имеют гистамин, простагландины, лейкотриены, которые способны вызывать не только бронхоконстрикцию, но и хроническое повреждение дыхательных путей вследствие воспаления и ремоделирования. На фоне физической нагрузки происходит охлаждение клеток верхнего слоя дыхательных путей. По окончании нагрузки процесс согревания дыхательных путей происходит в результате дилатации мелких сосудов. Гиперемия дыхательных путей вызывает экссудацию подслизистый слой дыхательных путей жидкой части крови с содержащимися в ней медиаторами воспаления и бронхоконстрикции.

Таким образом, клинико-патогенетический анализ диктует необходимость ранней фармакологической интервенции в случае зарегистрированного бронхоспазма на физическую нагрузку у тренирующихся спортсменов. Ограничение терапии только симптоматическим использованием бронходилататоров клинически оправдано, но патогенетически нецелесообразно. Ранее применение ингаляционных глюкокортикостероидов и/или антагонистов лейкотриеновых рецепторов позволит уменьшить влияние ряда факторов, повреждающих респираторную систему при интенсивной физической нагрузке в условиях спортивной деятельности, предотвратит ремоделирование дыхательных путей.

ОСОБЕННОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У СПОРТСМЕНОВ

Маринич В.В., Мизерницкий Ю.Л.

Полесский государственный университет, г. Пинск, Республика Беларусь

В патогенез бронхиальной астмы вовлечено большое количество медиаторов воспаления, одну из ключевых ролей в ее развитии играют цистеиниловые лейкотриены. Эти важные проагглютинаторные медиаторы связываются с рецепторами цистеиниловых лейкотриенов, которые присутствуют в дыхательных путях человека и на поверхности других провоспалительных клеток. В результате такого взаимодействия возникают лейкотриен-опосредованные эффекты, включающие бронхоспазм, секрецию слизи, изменение проницаемости сосудов и мобилизацию эозинофилов.

Синглон® (монтелукаст), ОАО «Гедеон Рихтер», является представителем группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов, обладает пероральной активностью и с высокой степенью сродства и избирательностью связывается с CysLT₁ рецепторами, препятствует взаимодействию с ними цистеиниловых лейкотриенов.

Проведено клиническое наблюдение эффективности использования синглona при бронхоспазме физической нагрузки у подростков, занимающихся спортом

(плавание, гребля на байдарках и коноэ) с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести.

Всего обследовано 18 спортсменов-юношей в возрасте от 14 до 18 лет, имеющих квалификацию кандидат или мастер спорта. Препарат назначался в качестве монотерапии при неполном контроле течения заболевания у подростков с легкой формой бронхиальной астмы и в сочетании с ИГКС (флутиказон) при средней степени тяжести. При оценке бронхиальной проходимости в процессе 6-ти недельного курса терапии после физической нагрузки умеренной и субмаксимальной мощности отмечалось повышение показателей ОФВ₁ и МОС₇₅ в пределах 10-12% от исходных значений. Исследовали уровень окиси азота в выдыхаемом воздухе с использованием портативного электрохимического NO-анализатора («NObreath», Bedfont Scientific Ltd.): 4-хкратно: утром натощак, после разминки (в режиме аэробной нагрузки), после выполнения тренировочной нагрузки (в режиме субмаксимальной анаэробной мощности).

Средний уровень NO_{ex} в покое до назначения синглон составлял $22,3 \pm 1,1$ ppb, после разминки — $17,7 \pm 0,8$ ppb, при нарастании интенсивности физической нагрузки — $16,3 \pm 0,7$ ppb, в периоде восстановления — $22,9 \pm 0,9$ ppb.

При оценке уровня продукции оксида азота после 6-ти недельного курса терапии отмечалось снижение средних показателей в покое до $6,8 \pm 2,1$, после разминки — $11,7 \pm 0,3$ ppb, при нарастании интенсивности тренировки — $18,5 \pm 1,3$ ppb, в периоде восстановления — $9,1 \pm 0,4$ ppb.

Таким образом, проведенное наблюдение свидетельствует об эффективном контроле аллергического воспаления и клинического течения бронхиальной астмы у подростков, занимающихся спортом при использовании в качестве монотерапии или в комплексной схеме антагониста лейкотриеновых рецепторов синглона.

Синглон показан в качестве основной или дополнительной терапии для лечения персистирующей (неконтролируемой) бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести у подростков-спортсменов при развитии бронхоспазма физической нагрузки, при условии отсутствия контроля ингаляционными глюкокортикостероидами (при среднетяжелой форме), используемыми при необходимости b₂-агонистами кратковременного действия.

ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА.

Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н., Богорад А.Е., Соколова Л.В., Сорокина Е.В., Зорина И.Е., Лев Н.С., Цыпленкова С.Э., Костюченко М.В., Грязина О.В., Шатоха П.А.

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Исторически сложилось так, что медицина преимущественно была ориентирована на более или менее

распространённые и хорошо известные, социально значимые заболевания. И в этом направлении в мире достигнуты значительные успехи. В то же время проблемы пациентов с редкими болезнями всегда оставались в тени и только в настоящее время начинают широко обсуждаться.

До настоящего времени не существует четкого определения понятия «редкое заболевание»: в некоторых случаях оценка базируется на распространенности болезни, в других основанием для отнесения заболевания к числу редких является особая тяжесть патологии и отсутствие стандартизированной эффективной терапии. Для регистрации редких заболеваний разработан международный портал <http://www.orpha.net>, где наряду с шифром МКБ10 и OMIM каждому редкому заболеванию присвоен свой ORPHA-номер. Согласно данным зарубежной медицинской литературы и национальных программ по здравоохранению частота редких (орфанных) заболеваний колеблется в очень широком диапазоне: от 1:1000 до 1:200000. В России к орфанным отнесены заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100000 населения страны. Согласно результатам Всероссийской диспансеризации населения 2002 года редкими заболеваниями страдает не менее 1% населения, т.е. около 1,5 млн. человек.

Большинство редких болезней являются генетически детерминированными; вместе с тем, отдельные формы заболеваний имеют аллергическую, инфекционную природу или являются следствием других причин. Можно выделить ряд общих клинических особенностей, характерных для редких заболеваний:

- первые проявления болезни в большинстве случаев отмечаются уже с раннего детского возраста;
- для болезни характерно хроническое прогрессирующее течение, нередко приводящее к инвалидизации;
- выражена резистентность к терапии.

Редкие заболевания занимают особое место и среди различных форм легочной патологии. На портале ORPHA.NET среди 5954 редких болезней представлено 187 заболеваний, при которых поражение легких является единственным или ведущим синдромом. Одновременно по самым осторожным оценкам европейских экспертов те или иные поражения легких встречаются у 5% больных с различными редкими заболеваниями.

По данным нашей клиники пульмонологии, где ведётся регистр редких заболеваний легких, на их долю приходится до 2-3% от общего числа госпитализированных больных с хронической бронхолегочной патологией.

То.е., редкие (орфанные) болезни легких у детей многообразны. Своевременное их выявление и оказание адекватной помощи этим больным представляет достаточно сложную проблему пульмонологии детского возраста и является одним из приоритетных направлений работы специализированных пульмонологических клиник.

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Миненкова Т.А.¹, Мизерницкий Ю.Л.², Ружицкая Е.А.², Хмелевская И.Г.¹

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

²«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Среди аллергических заболеваний легких, обусловленных сенсибилизацией к грибам, особый интерес представляют аллергические бронхолегочные микозы. Эти заболевания связаны с гиперчувствительностью организма к антигенам плесневых и дрожжеподобных грибов (*Aspergillus*, *Alternaria*, *Candida* и др.), вегетирующих в бронхах, но не инфильтрирующих легочную ткань, в отличие от инвазивных форм микозов, при которых споры грибов проникают через слизистую оболочку в перибронхиальную ткань. Наиболее часто развитие заболевания связано с сенсибилизирующим действием широко распространенных грибов *Aspergillus*. В таких случаях речь идет об аллергическом бронхолегочном аспергиллезе.

В отечественной педиатрической литературе аллергический бронхолегочный аспергиллез у детей впервые был описан Кагановым С.Ю., Нестеренко В.Н., Котовым В.С. в 1994 году. В клинике пульмонологии «Научно-исследовательского клинического института педиатрии» находились под наблюдением 30 детей с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом в возрасте от 2 до 15 лет. Неблагоприятные жилищно-бытовые условия, которые способствовали развитию сенсибилизации к грибковым антигенам, выявлены у всех. Клиническая картина аллергического бронхолегочного аспергиллеза характеризовалась рецидивирующим течением. У всех больных отмечались приступы затрудненного дыхания, которые часто повторялись, протекали тяжело, у 23 больных они купировались бронхолитическими препаратами, у 7 — только глюкокортикостероидными средствами. Помимо приступов бронхиальной астмы у больных отмечался влажный кашель, сопровождавшийся отхождением слизисто-гноной мокроты. При поступлении в отделение клинические проявления дыхательной недостаточности (одышка, как правило, смешанного характера в покое или при небольшой физической нагрузке) наблюдалась у 15 из 30 детей. У 2 больных и в периоды, свободные от приступов бронхиальной астмы, отмечалась одышка в покое до 40 дых./мин. В легких при этом выслушивались рассеянные сухие и разнокалиберные влажные, крепитирующие хрипы, в том числе, и мельчайшие («целлофановые»), которые могли иметь как локализованный, так и диффузный характер. На рентгенограмме грудной клетки у детей с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом выявлялся широкий диапазон изменений от усиления сосудистого и интерстициального компонента до признаков легочного фиброза и наличия проксимальных

бронхоэктазов. При исследовании функции внешнего дыхания сочетание обструктивных и рестриктивных изменений легочной функции отмечено у 18 больных, признаки обструктивных нарушений (уменьшение пиковой скорости выдоха, ОФВ1 до 60-70%) наблюдались у 12 детей. Эозинофилия в периферической крови при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе у детей достигала высоких показателей (8-22%) и была устойчивой. Эозинофилы у 18 из 30 детей были обнаружены и в мокроте. Плесневые грибы в мокроте были найдены у 6 больных, а дрожжеподобные — у 1 больного из 30 обследованных.

Для большей части больных (25 детей) было характерно высокое содержание общего IgE, у 6 больных уровень его превышал 1000 МЕ/мл. Специфические IgE-антитела к грибам выявлены у 22 из 30 обследованных детей, а у 9 детей определялись специфические IgG-антитела к антигенам грибов в сыворотке крови методом ImmunoCAP.

Таким образом, результаты клинических наблюдений позволяют отметить, что для аллергического бронхолегочного аспергиллеза характерно наличие аллергического воспаления легочной ткани (альвеолит), вызывающего продуктивную реакцию, приводящую к пневмосклерозу и иногда к развитию проксимальных бронхоэктазов. Течение заболевания сопровождается клиническими проявлениями бронхоспазма.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И КОРРЕКЦИЯ ИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ НА ФОНЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС

Павленко В.А.¹, Мельникова И.М.¹, Мизерницкий Ю.Л.²

¹Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

²НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Цель: определить клиническое значение определения функциональных показателей вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ) на фоне перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) и оценить клиническую эффективность включения в комплекс реабилитации сверхмалых доз (СМД) аффинно-очищенных антител к белку S-100 у этих пациентов.

Материалы и методы. Нами обследовано 125 детей от 2 до 36 мес, перенесших 1-2 эпизода ООБ и лечившихся в стационаре. Пациенты были распределены на 2 группы: 1 группа (n=81) — с наличием в анамнезе ППЦНС гипоксического генеза 1 степени и 2 группа (n=44) — без ППЦНС. Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) в динамике наблюдения проводилась оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) («Кардиовизор-6С», ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия). Проведен катамнез в течение 12-36 мес.

Результаты. В катамнезе выявлено, что развитие ООБ на фоне ППЦНС имеет неблагоприятный прогноз, так у детей с ППЦНС, в 2,1 раза чаще формировалась БА (соответственно, у 30,8% и у 14,2%; $p < 0,05$), и в 2,2 раза чаще развивались повторные эпизоды бронхообструкции (соответственно, у 48,1% и у 21,4%; $p < 0,05$). С учетом выявленных при помощи оценки ВСР функциональных нарушений у детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, с целью коррекции вегетативного гомеостаза 52 пациентам был проведен комплекс восстановительного лечения. Дети методом «копи-пара» были распределены на две сходные по клинике подгруппы: 1А (n=26) — получившие базисную реабилитацию, 1Б (n=26) — наряду с базисным оздоровлением получившие СМД аффинно-очищенных антител к белку S-100 (тенотен детский, ООО НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия). Установлено, что включение СМД аффинно-очищенных антител к белку S-100 в комплекс реабилитации пациентам, перенесшим ООБ на фоне ППЦНС гипоксического генеза 1 степени тяжести, способствует положительным изменениям в эмоциональной сфере, улучшению сна, уменьшению частоты и продолжительности респираторных заболеваний, продолжительности кашлевого синдрома, нормализации вегетативного гомеостаза, смещению парасимпатического тонуса в сторону нормотонии, восстановлению баланса между центральным и автономным контуром регуляции сердечного ритма ($p < 0,05$), но, в то же время не предотвращает развитие повторных эпизодов ООБ.

Таким образом, детям, перенесшим ООБ и имевшим в анамнезе ППЦНС гипоксического генеза 1 степени тяжести, в сочетании с изменениями параметров функционального состояния ВНС, показан комплекс лечебно-профилактических мероприятий с включением нейротропной терапии в виде СМД аффинно-очищенных антител к белку S-100, что может оказаться полезным в отношении реабилитации и профилактики формирования БА.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Павленко В.А.¹, Мельникова И.М.¹, Мизерницкий Ю.Л.²

¹Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

²НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Цель: определить функциональные критерии прогноза формирования бронхиальной астмы (БА) у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ).

Материалы и методы: обследовано 125 детей от 2 до 36 мес., перенесших 1-2 эпизода ООБ и лечившихся в стационаре. Наряду с общеклиническим обследованием использовали функциональные методы: компьютерную бронхофонографию (БФГ) (МЭИ, прибор «Паттерн-1», Россия) и оценку вариабельности

сердечного ритма (ВСР) («Кардиовизор-6С», ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия). Иммунологическое обследование включало определение в сыворотке крови уровня общего IgE, IL-17A. Проведено катамнестическое наблюдение в течение 12-36 мес.

Результаты: у пациентов, перенесших ООБ в раннем возрасте и имевших в анамнезе ППЦНС, в отличие от детей без ППЦНС, были характерны выраженные акустические респираторные нарушения, проявляющиеся высоким уровнем общей акустической работы дыхания (АРД общ); коэффициента акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне (Ф3), сочетающиеся с существенным преобладанием парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы; выраженной реактивной напряженностью вегетативных регуляторных механизмов; повышением степени централизации в управлении сердечным ритмом и несостоятельностью автономной регуляции. Параметры функциональных акустических изменений дыхательной системы у пациентов достоверно коррелировали с длительностью и степенью тяжести БОС; с выраженностью вегетативной дисрегуляции, иммунологическими показателями ($p < 0,05$). У пациентов, сформировавших БА, имелись стойкие выраженные функциональные нарушения дыхательной и вегетативной нервной системы в отличие от детей, не сформировавших данную патологию.

Для определения дополнительных параметров прогноза формирования БА был проведен двухэтапный ROC-анализ с определением доверительных интервалов (ДИ). В результате были сформулированы уточненные дополнительные критерии прогноза формирования БА, а именно: попадание значений параметров в соответствующие ДИ: АРД общ — [3,98-13,20 нДж]; Ф3 — [0,01-0,05]; SDNN — [43,7-63,2 мс]; RMSSD — [39,4-58,2 мс]; LF/HF — [0,7-2,2]. Попадание в ДИ 2-х и более показателей БФГ в сочетании с попаданием в ДИ 2-х и более параметров ВСР свидетельствовало о формировании у ребенка БА. С учетом выше изложенного нами был разработан и апробирован алгоритм прогнозирования БА.

Закключение. Для дифференциальной диагностики и повышения точности прогноза формирования БА у детей раннего возраста, перенесших ООБ, наряду с клиническими параметрами целесообразно определение функциональных показателей дыхательной (АРД общ, Ф3) и вегетативной нервной системы (SDNN, RMSSD, LF/HF).

РОЛЬ БРОНХОФОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Павлинова Е.Б.¹, Сафонова Т.И.², Кирина И.А.²

¹Сургутский государственный университет, г. Сургут

²Областная детская клиническая больница, г. Омск

Введение. В настоящее время благодаря ранней диагностике муковисцидоза (МВ) по данным неонаталь-

ного скрининга и внедрения комплексной медикаментозной терапии продолжительность жизни больных неуклонно возрастает. Объективная оценка функции внешнего дыхания, как одного из основных факторов, определяющих продолжительность и качество жизни больных МВ, возможна не ранее возраста 5-6 лет. Оценивая тяжесть бронхообструктивного синдрома у детей грудного, раннего и дошкольного возраста в настоящий момент врач вынужден ориентироваться на клиническую картину, которая может сильно варьировать в зависимости от периода течения заболевания. Необходимо внедрение в педиатрическую практику малоинвазивных и простых в исполнении способов диагностики вентилиционной недостаточности у детей младше 6 лет.

Материалы и методы. На базе Центра МВ г.Омска с помощью компьютерной бронхофонографии обследован 31 ребенок в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, из них 16 мальчиков, 15 девочек. Для 21 детей (65%) было характерно тяжелое течение заболевания, у 10 (35%) оно протекало в средне-тяжелой форме. Среди больных преобладали дети школьного и подросткового возраста (18 человек, $Me\ 11,5 \pm 3,4$ года), 13 обследованных детей были младше 6 лет ($Me\ 2,0 \pm 1,2$ года). В обследовании пациентам были проведены микро-биологическое исследование мокроты, компьютерная бронхофонография и спирография (для детей старше 6 лет), мультиспиральная компьютерная томография.

Результаты и обсуждение. Для девочек характерно более тяжелое течение МВ, среди них достоверно чаще, чем у мальчиков, развиваются необратимые изменения трахеобронхиального дерева в виде бронхиоло- и бронхоэктазов (73% против 37%, Манна-Уитни, $p < 0,01$).

Из 18 человек старше 6 лет у подавляющего большинства отмечалось тяжелое течение МВ — 78%, 14 детей. При обследовании выявлены статистически достоверно более низкие значения форсированного выдоха за 1 секунду в % от нормы (ОФВ1) по сравнению со среднетяжелыми больными. В данной возрастной группе при тяжелом течении МВ достоверно более часто происходит формирование бронхоэктазов (Манна-Уитни, $p < 0,01$). Наличие бронхоэктазов сопровождается статистически достоверным повышением акустической работы дыхания (АРД) во всех частотных диапазонах, особенно высокочастотном, снижением ОФВ1, развитием хронической синегнойной инфекции (Манна-Уитни, $p < 0,01$).

Для детей младше возраста 6 лет тяжелое течение заболевания менее характерно — 46%, 6 детей. Не выявлено статистически достоверных отличий в микробном пейзаже дыхательных путей, частоте развития бронхиоло- и бронхоэктазов в зависимости от степени тяжести заболевания. Функция внешнего дыхания оценена с помощью компьютерной бронхофонографии. Для тяжелого течения в данной возрастной группе характерны достоверно более высокие значения АРД в среднечастотном диапазоне, что отражает вовлечение в патологический процесс преимущественно бронхов среднего калибра, повышение относительных коэффициентов.

Вне зависимости от пола и возраста ребенка, для тяжелого течения МВ отмечено наличие постоянной аускультативной симптоматики в виде разнокалиберных влажных хрипов (Манна-Уитни, $p < 0,01$). Респираторный тракт данных больных статистически достоверно чаще (Манна-Уитни, $p < 0,01$) подвержен хронической колонизации синегнойной палочкой.

Отмечено наличие отрицательной корреляционной связи слабой силы между величиной АРД в высокочастотном диапазоне (АРД2, мкДж) и уровнем ОФВ1 (%), $-0,6 \leq r \leq -0,3$; $p \leq 0,01$, как отражение прогрессирующей бронхиальной обструкции. Более высокие значения ОФВ1 следует ожидать у неинфицированных синегнойной палочкой больных, или имеющих транзиторный ее высеv. Формирование хронической синегнойной инфекции приводит к снижению ОФВ1 и увеличению АРД2, на что указывают выявленные соответственно положительные и отрицательные корреляционные связи средней силы, $|0,6| \leq r \leq |0,9|$; $p \leq 0,01$. Отмечено наличие положительной корреляционной связи слабой силы между величиной АРД2 и наличием бронхоэктазов: у данной группы пациентов следует ожидать величины АРД2, превышающие нормальные значения . диапазоне (АРД2, мкДж) и уровнем ОФВ1, $0,3 \leq r \leq 0,6$; $p \leq 0,01$.

Выводы. Компьютерная бронхофонография может быть рекомендована как метод диагностики нарушений функции внешнего дыхания у детей младше 6 лет, больных МВ. Метод прост в применении, позволяет проводить оценку состояния бронхо-легочной системы на различных уровнях.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У КУРЯЩИХ БЕРЕМЕННЫХ

Приходько О.Б. Зенкина А.С., Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б.

ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России, г. Благовещенск

Введение. Бронхиальная астма (БА) относится к одному из самых распространенных заболеваний дыхательных путей, в том числе, и у беременных женщин. Неконтролируемое течение заболевания, одной из причин которого является курение, в этой категории больных является серьезной фоновой патологией, поскольку эпизоды гипоксии и сенсибилизация могут быть причиной появления осложнений как у матери, так и плода.

Целью работы является изучение клинических особенностей течения БА у беременных с хронической никотиновой интоксикацией и их влияние на перинатальные исходы.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-функциональные особенности течения, исходы беременности, родов и состояние новорожденных у 26 больных бронхиальной астмой с хронической никотиновой интоксикацией. Использованы клинико-анамнестические данные, интегральный мониторинг клинических

синдромов, спирометрия, пикфлоуметрия, эхокардиография с тканевым доплером (группу сравнения составили 20 некурящих беременных с БА).

Результаты. Легкое течение БА отмечалось у 15 (57,7%) пациенток, среднетяжелое — у 10 (38,5%), тяжелое — у 1 (3,8%). У 14 (53,8%) больных диагностирована аллергическая форма БА, у 2 (7,7%) — неаллергическая, у 10 (38,5%) — смешанная. Средний стаж курения составил $7 \pm 1,5$ лет. При этом 7 (26,9%) пациенток курили на протяжении всей беременности. Продолжительность БА, в среднем, была $9,5 \pm 1,3$ лет. Определена динамика течения БА в периоде гестации: у 13 (50%) — ухудшение, с отсутствием контроля в гестационном периоде, у 8 (30,7%) — без существенной динамики, у 5 (19,3%) — более легкое течение. Угроза прерывания беременности отмечена в 1 (3,84%) случае, развитие хронической плацентарной недостаточности — в 16 (61,5%), хроническая внутриутробная гипоксия плода — в 16 (61,5%), гестоз различной степени тяжести — у 7 (26,9%) пациенток. Проанализировано состояние 26 детей, рожденных от курящих матерей с БА. Средняя масса тела новорожденных составила $3175 \pm 110,5$ г. В структуре выявленных заболеваний новорожденных от матерей с БА первые ранговые места занимают: церебральная ишемия — в 10 (38,5%) случаях, внутриутробное инфицирование — у 8 (30,8%), нарушение периода адаптации — у 6 (23%), задержка внутриутробного развития плода — у 2 (7,7%), синдром респираторных расстройств — у 3 (11,5%), синдром двигательных нарушений — у 6 (23%), частота их превышает показатели группы сравнения $p < 0,05$.

Заключение. Курение женщин с БА значительно осложняет течение беременности и динамику БА, ухудшает перинатальные исходы, что требует особых подходов к ведению этой категории пациенток.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Селиверстова Е.Н., Башкина О.А., Стройкова Т.Р.

ГБОУ ВПО Астраханский медицинский университет Минздрава России, г. Астрахань

Введение: заболеваемость обструктивным бронхитом с затяжным и рецидивирующим течением, что определяет необходимость своевременного выявления факторов риска.

Цель: на основании комплексной оценки клинико-анамнестических и иммунологических показателей у детей с обструктивным бронхитом выявить факторы риска его рецидивирования.

Материалы и методы: установление отношения шансов OR и относительного риска RR, исследование диагностической значимости уровня ИЛ-4, ИЛ-8 у больных острым обструктивным бронхитом ($n=23$) и обструктивным бронхитом, рецидивирующего течения ($n=27$) у детей раннего и дошкольного возраста.

Результаты: Установлено, что синдром бронхообструкции чаще развивается у детей с повторными ОРЗ в анамнезе, 78% пациентов, относились к группе часто

болеющих детей (ОРВИ более 5–6 раз в год). При этом достоверных различий частоты ОРЗ в обеих сравниваемых группах отмечено не было — $OR=0,97$ ($ДИ=0,3-3,7$); $RR=0,9$. Выявлена достоверно более высокая частота патологии ЛОР-органов среди детей 2 группы (70%) по сравнению с 1-ой $OR=3,7$ ($ДИ=1,1-11,9$); $RR=1,9$. Установлено выраженное увеличение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-8 в сыворотке крови у детей с обструктивным бронхитом в обеих сравниваемых группах по сравнению с нормальными значениями, но без значимых различий уровня ИЛ-8 между собой (медиана 22,3 и 22,3 пг/мл соответственно). Вместе с тем, установлено повышение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови у детей 2 группы (0,22 пг/мл), в отличие от показателя ИЛ-4 у детей 1 группы, не превышавшего нормы.

Выводы: предикторы рецидивирующего течения обструктивного бронхита: наличие хронических очагов инфекции ЛОР-органов, повышенная продукция ИЛ-8, ИЛ-4.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЕННОГО ЭНДОТЕЛИНА-1 И ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Селиверстова Е.Н.

ГБОУ ВПО Астраханский медицинский университет Минздрава России, г. Астрахань

Цель: изучить показатели плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с тяжелой степенью бронхиальной астмы.

Материалы и методы: объекты исследования были представлены двумя группами детей: пациенты с бронхиальной астмой атопической формы тяжелой степени, количеством 60 человек. Мальчики — 38 человек, девочки — 22 человека. У пациентов в периоде обострения методом ИФА изучен уровень плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов.

Результаты и обсуждение: известно, что плазменный эндотелин-1 может потенцировать активность факторов роста в частности, фактора роста фибробластов, который в свою очередь вызывает активность фибробластов. У детей с тяжелой степенью астмы имеет статистически значимое повышение уровня плазменного эндотелина-1, в сравнении с группой условно здоровых детей и составил $0,5416 \pm 0,1$ фмоль/мл ($p < 0,001$). При исследовании фактора роста фибробластов в плазме у пациентов с тяжелой степенью, отмечено незначительное его повышение показателей в сравнении с контрольной группой и составил $6,7 \pm 3,5$ пкг/мл ($p < 0,01$).

Выводы: при тяжелой степени заболевания, несмотря на проводимую базисную терапию, сохраняется повышение продукции плазменного эндотелина-1, что свидетельствует об активности гладкомышечных элементов и наличия дисфункции эндотелия. Установлено, что у детей с тяжелой степенью астмы активность фактора роста фибробластов, не выражена, что свидетельствует об отсутствии пролиферативных процессах в бронхах, и выраженной активации коллагеногенеза.

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Токарев А.Н., Попова И.В., Беляков В.А.,
Вахрушева Е.Е.

ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России,
г. Киров

Бронхиальная астма (БА) относится к мультифакторным заболеваниям, и её развитие связывают с влиянием как биологических, так и внешнесредовых факторов. Выявление наиболее значимых факторов риска (ФР), позволит прогнозировать развитие БА и своевременно проводить мероприятия по профилактике этого заболевания.

Цель исследования — оценить степень влияния различных ФР на развитие БА у детей с использованием показателя относительного риска (ОР).

Материалы и методы. Обследовано 280 детей в возрасте от 7 до 14 лет с установленным диагнозом БА. Контрольную группу составили 210 детей аналогичного возраста. Для оценки степени влияния на риск развития БА использовался показатель ОР. Информативные признаки, оказывающие влияние на развитие БА у детей со значением ОР более 1,0 относились к значимым ФР. Математическую обработку проводили на основании анализа созданной компьютерной базы данных с помощью Microsoft Excel и статистической программы

«SPSS for Windows» (версия 17) с использованием параметрических и непараметрических критериев. Уровень значимости различий и статистическую достоверность результатов оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для каждого показателя вычислялся уровень его значимости. Различия всех видов анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что наиболее значимыми биологическими факторами с учётом показателя ОР в развитии БА у детей являются: отягощённый генетический анамнез у матери (ОР=3,88) и со стороны обоих родителей (ОР=7,5) по аллергическим заболеваниям; употребление матерью облигатных аллергенов и продуктов, содержащих белок коровьего молока в период беременности и грудного вскармливания (ОР=1,46); использование женщиной в период беременности лекарственных средств (ОР=2,15); атопический дерматит (ОР=5,87) и частые респираторные вирусные инфекции у детей на первом году жизни, сопровождающиеся свистящими хрипами (ОР=2,27). Выявлено, что из средовых факторов на развитие БА у детей первостепенное значение имеют наличие в квартире коллекторов пыли и цветов (ОР=2,96).

Заключение. Полученные данные по влиянию биологических и средовых факторов на формирование БА у детей необходимо использовать для подсчёта индивидуальных рисков с целью прогнозирования развития и своевременной профилактики этого заболевания.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ТЕЗИСЫ

ДИФFUЗНЫЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ У ДЕТЕЙ ЭНДЕМИЧЕСКОГО РЕГИОНА

Добролюбова М.В., Чолоян С.Б., Кулагина Е.П.

ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург

Цель: на основании комплексной оценки состояния здоровья детей и определения ведущих факторов риска (ФР) формирования диффузного нетоксического зоба (ДНЗ) разработать мероприятия по совершенствованию медико-социальной помощи детям эндемического региона.

Методы: обследовано 3000 детей в возрасте от 0 до 17 лет по комплексной программе в соответствии с «Рекомендациями по контролю над заболеваниями, вызванными дефицитом йода» (1991).

Результаты: Выявлены достоверные внутрирегиональные различия частоты патологии у детей в семьях, имеющих хронические заболевания, а также различия показателей общей заболеваемости ДНЗ, числа детей, состоящих на диспансерном учете с эндокринной патологией, клинических проявлений церебрастенического синдрома при ДНЗ, показателей физического развития, тяжести течения ДНЗ и эффективности лечения.

Доказано, что суммарный стандартизированный показатель распространенности увеличения размеров

щитовидной железы у детей в возрасте 6-15 лет составил 294,1 на 1000 детей. Выявлены достоверные различия частоты ДНЗ у девочек (327,7‰) по сравнению с мальчиками (266,2‰), $p < 0,05$. Доказано, что напряженность зобной эндемии в районах с выраженной антропогенной нагрузкой соответствует средне-тяжелой степени, в районах с меньшим уровнем комплексной антропогенной нагрузки — легкой степени.

Выводы. Установлены региональные особенности ДНЗ у детей Оренбургского региона. Определены ведущие ФР формирования ДНЗ у детей. Разработан комплекс мероприятий по оптимизации первичной профилактики йоддефицита в территории зобной эндемии с учетом внутритерриториальных различий. Обоснована эффективность массовой йодной профилактики с увеличением потребления детским населением йодированной соли, йодированного хлеба, йодсодержащих препаратов.

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДИАСТАЗЫ МОЧИ ПОСЛЕ ПРИЕМА АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Жемойтяк В.А., Полягошко А.Ю.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь, г. Гродно

Введение. Аскорбиновая кислота (витамин С) относится к безрецептурным препаратам, часто приобретаемым в аптеках, особенно в период повышения частоты острых респираторных заболеваний. Как любое лекарственное средство она может приносить как пользу, так и вред, особенно при неконтролируемом ее приеме.

Витамин С избирательно накапливается в поджелудочной железе. При сахарном диабете обычно обнаруживают высокий уровень дегидроаскорбиновой кислоты (ДГАК), особенно у детей с нормальным до употребления аскорбиновой кислоты уровнем. Между ней и глюкозой обнаруживают конкуренцию за транспортный механизм, обеспечивающий их поступление в клетку. Определение уровня диастазы мочи является стандартным анализом для выявления патологии поджелудочной железы.

Цель исследования — выявить особенности изменения уровня диастазы мочи после приема аскорбиновой кислоты для установления признаков безопасности ее приема у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Материалы и методы. Обследовано 38 детей (20 девочек и 18 мальчиков) с СД 1 в возрасте 3–17 лет. Средняя длительность заболевания $5,2 \pm 0,9$ лет.

Проводилась комплексная оценка метаболических нарушений. Средний уровень HbA_{1c} составил $8,9 \pm 0,7\%$. На время проведения обследования ни у одного из детей не было кетоацидотических и гипогликемических состояний.

В качестве неинвазивного теста было апробировано исследование уровня диастазы мочи. Исходный уровень данного фермента у всех пациентов был в пределах референтных значений.

После приема аскорбиновой кислоты в дозе 3 мг на кг массы тела натощак перед обедом повторное определение диастазы проводилось назавтра утром.

До проведения повторного анализа из рациона пациентов исключались фрукты и овощи как источник витамина С. Результаты. Сопоставление содержания диастазы в моче больных детей с СД1 до и после приема аскорбиновой кислоты выявило повышение ее более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем у 18 детей (47%). У 12 пациентов (31,5%) содержание диастазы в моче превысило нормальный уровень.

Заключение. Доза аскорбиновой кислоты 3 мг на кг массы тела у детей с СД1 не является абсолютно безопасной. Для корректного назначения витамина С у данного контингента больных в качестве неинвазивного метода косвенно подтверждающего безопасность назначения препарата может быть использовано определение уровня диастазы мочи до и после назначения аскорбиновой кислоты.

ПАТОЛОГИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У МАЛЬЧИКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Лабузов Д.С., Лабузова Ю.В.

ГОУ ВПО СГМУ Минздрава России, г. Смоленск

Введение. Ожирение — одно из самых распространенных заболеваний подростков, у пациентов мужского

пола зачастую сочетается с жалобами на неблагополучие со стороны наружных половых органов.

Цель исследования — выявление структуры патологии развития половых органов в пубертатном возрасте у мальчиков с ожирением.

Материалы и методы. В исследование включено 22 мальчика с ожирением в возрасте 10–14 лет, обратившихся к детскому хирургу и/или эндокринологу с указанными жалобами. Были оценены выраженность ожирения с расчетом SDS ИМТ (WHO AnthroPlus, 2009), вторичные половые признаки по Таннер, размеры тестикул и пениса, УЗИ мошонки с орхидометрией и оценкой кровотока.

Результаты. Поводом для обращения пациентов к детскому хирургу чаще были 1) недостаточные размеры половых органов по мнению пациентов и/или их родителей — в 12 (54,5%) случаях; 2) невыведение головки — 5 (23%); 3) отсутствие яичек в мошонке 4 (18%) мальчика. Пациенты имели преимущественно I и II степень ожирения, SDS ИМТ $2,47 \pm 0,21$. Стадия полового развития (по Таннер) была несколько меньшей ожидаемой по возрасту ($p > 0,05$), как и объем яичек по архидометру $6 \pm 2,5$ мл, и результатам сонографической орхидометрии $6,4 \pm 1,7$ мл, однако к 14 годам все мальчики имели инициацию пубертата. Осмотр половых органов был затруднен избыточностью подкожно-жировой клетчатки на лобке и бедрах. Длина полового члена, измеренная от его основания, с отодвинутой жировой складкой над лобком, без эрекции, составила $5,3 \pm 1,2$ см. Истинной микропении выявлено не было. Гипертрофический (хоботковый) фимоз выявлен в 7 (32%) случаев. Ложный крипторхизм имели 4 (18%) мальчика, причем 3 из них соответствующих жалоб не предъявляли. Истинный паховый крипторхизм — 1 (4,5%) пациент. В дифференциальной диагностике крипторхизма наиболее информативно было ультразвуковое исследование с орхидометрией и доплерографией.

Заключение. У мальчиков подросткового возраста с ожирением вероятно некоторое замедление темпов полового развития (планируется увеличение выборки). Особенности строения промежности и окружающих частей тела с избытком кожных складок и подкожной жировой клетчатки обуславливают ложную тревогу пациентов о наличии проблем в половом развитии, но также и затрудняют диагностику имеющейся патологии. Ложный и истинный крипторхизм выявленный в 23% случаев, косвенно свидетельствует о неблагополучии в гормональной регуляции формирования и развития половых признаков, требует более раннего выявления, наблюдения и коррекции.

ДИАГНОСТИКА ТРАНЗИТОРНОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Миронова Ю.Г., Цой Е.Г., Бибик А.С., Гуменная Е.Ю.

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Кемерово,

МБУЗ Детская городская клиническая больница №5 г. Кемерово

Введение. В литературе имеются данные о негативном

влиянии транзиторного неонатального гипотиреоза (ТНГ) на постнатальную адаптацию новорожденных, на физическое и нервно-психическое развитие детей первого года жизни. Отмечено, что дети, перенесшие ТНГ имеют снижение общего, вербального, невербального коэффициента интеллекта. У детей, перенесших ТНГ, в 3 раза чаще, чем в популяции встречаются врожденные пороки сердца.

Цель исследования — изучение ранних клинико-лабораторных проявлений ТНГ у недоношенных новорожденных детей.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 23 недоношенных ребенка на базе неонатальных отделений МБУЗ ДГКБ № 5 г. Кемерово. Основываясь на исследовании тиреоидного гормонального статуса (тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин (Т4)) выделены 2 группы: основная группа с гормональными маркерами ТНГ (12 детей, 52,2%) и группа сравнения с нормальным гормональным профилем (11 детей, 47,8%). Проанализированы анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные данные.

Результаты. Для детей с ТНГ характерна низкая оценка по Апгар на 5 минуте ($5,37 \pm 0,97$, $p=0,034$). Дети с ТНГ дольше находились на ИВЛ ($10,25 \pm 1,97$ дней), чем дети без ТНГ ($2,85 \pm 1,97$ дней, $p=0,042$). Группе детей с ТНГ были характерны некоторые клинические признаки гипотиреоза в соответствии с оценкой по шкале Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза (ВГ) (в основной группе 5,00 баллов, в группе сравнения 3 балла). В группе детей с ТНГ значения общего билирубина на 3-й неделе жизни ниже ($42,3 \pm 1,22$ мкмоль/л), чем в группе сравнения ($70,65 \pm 2,07$ мкмоль/л, $p=0,049$). Однако группе ТНГ доля прямого билирубина (ПБ) ($37,9 \pm 6,05\%$, $p=0,039$) всегда выше, чем в группе сравнения ($17,01 \pm 2,34\%$). Кроме того доля ПБ коррелирует с уровнем ТТГ ($r=0,32$). Возможно, изменение тиреоидного гормонального статуса при ТГ не оказывает значимого влияния на глюкоронидазную систему печени, но способствует холестазу. Среднее артериальное давление (АД) 3-й неделе жизни в группе детей с ТГ ниже ($44,7 \pm 1,63$ мм рт.ст), чем в группе сравнения ($56,8 \pm 1,9$ мм рт.ст, $p=0,041$).

Заключение. Клинические проявления ТНГ у недоношенных детей в неонатальном периоде маломанифестны. Низкая оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни (менее 5,4 баллов), необходимость в ИВЛ более 10,2 дней, оценка по шкале Апгар для диагностики ВГ выше 3 баллов в возрасте 1 месяца, повышение уровня прямого билирубина более 37,9% на 3-й неделе жизни, а также снижение среднего АД ниже 44,7 мм рт.ст. может свидетельствовать о нарушении тиреоидного статуса у недоношенных детей и необходимости его исследования для последующей коррекции.

НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Солнцева А.В.¹, Сукало А.В.², Загребаяева О.Ю.¹, Михно А.Г.³, Дашкевич Е.И.⁴, Аксенова Е.А.⁵, Шатарнова Т. М.⁵

¹Белорусский Государственный Медицинский Университет, г. Минск, Беларусь

²НАН Беларуси,

³УЗ «2-я городская детская клиническая больница»,

⁴УЗ «10-я городская клиническая больница»,

⁵Институт генетики и цитологии НАН Беларуси

Цель: изучить состояние нейроэндокринного статуса и определить наличие полиморфизма A1 аллеля TaqI (rs1800497) гена рецептора дофамина 2 (DRD2), гена моноаминоксидазы А (MAOA), кодирующего фермент, который участвует в метаболизме биогенных аминов, включая дофамин, норэпинефрин и серотонин.

Материалы и методы: проведено обследование 315 детей, наблюдавшихся в УЗ «2ГДКБ» г. Минска в 2013-2014 годах. Группа 1 — 236 пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) >95-й перцентили), возраст $14,56 \pm 2$ лет, ИМТ $32,86 \pm 5,1$ кг/м²; группа 2 — 79 детей с нормальной массой тела ((ИМТ <85-й перцентили) — контроль (к)), возраст $14,51 \pm 2,2$ лет ($p=0,95$), ИМТ $19,9 \pm 2,5$ кг/м² ($p=0,0001$). Пациенты с ожирением были разделены на подгруппы. Подгруппа 1 — дети с алиментарным (а) (ИМТ до 35 кг/м²), подгруппа 2 — морбидным (м) ожирением (ИМТ более 35 кг/м²). Определены плазменные уровни дофамина и серотонина. У детей с морбидным ожирением и контролем проведены исследования гена моноаминоксидазы А (MAOA). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладной программы SPSS 18.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: У детей с ожирением выявлено статистически значимое увеличение значений дофамина, возрастающее с повышением ИМТ, по сравнению с контролем ($p^{a-k}=0,012$ и $p^{m-k}=0,0001$). В группе морбидного ожирения отмечены более высокие уровни дофамина по сравнению с подгруппой с алиментарной формой заболевания ($p^{a-m}=0,009$). Статистически значимой разницы уровней серотонина между подгруппами обследованных детей с ожирением не выявлено ($(p^{a-k}=0,0001)$, $(p^{m-k}=0,0001)$, $(p^{a-m}=0,5)$). Достоверной разницы частоты встречаемости аллелей A1 в группах пациентов с ожирением и сверстников с нормальной массой тела обнаружено не было. Установлено более частая встречаемость A1 аллеля TaqI (rs1800497) гена рецептора дофамина 2 (DRD2), ассоциированного с низкой плотностью D2 рецепторов (A1A1 и A1A2) у пациентов с морбидной формой ожирения (17,9%) в сравнении с алиментарной (4,8%), ($\chi^2=9,7$, $p=0,008$). Достоверных различий по частоте генотипов MAOA у детей и подростков с морбидным ожирением и в контрольной выборке детей и подростков с нормальным весом не обнаружено (значение Хи-квадрат=5.04 для частоты генотипов и 0,85 для частоты аллелей). Следует отметить тенденцию более высокой частоты 3/3 генотипа и 3 аллеля у пациентов с морбидным ожирением, рассматриваемым как генотип риска ожирения. Выводы: Выявлено достоверное увеличение значе-

ний допамина у детей с алиментарной и морбидной формами ожирения по сравнению с контролем, уровни которого возрастали при увеличении массы тела. Уровни серотонина у обследованных детей с ожирением были выше по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела. Установлено более частая встречаемость A1 аллеля, у пациентов с морбидной формой ожирения в сравнении с алиментарной.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Ячейкина Н.А., Алимова И.Л.

Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск

Введение. В работе врача педиатра существуют различные подходы к оценке избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков.

Цель исследования. Сравнить 2 основных способа оценки избытка массы тела и ожирения у детей и подростков.

Материалы и методы исследования. Обследованы 534 учащихся общеобразовательных школ г. Смоленска в возрасте от 7 до 14 лет, из них детей — 243 (118 мальчиков и 125 девочек) и подростков — 291 (157 мальчиков и 134 девочки). 1-й способ оценки массы тела — по центильным таблицам массы тела в зависимости от роста (Воронцов И.М., 1985); критерии избыточной массы тела: масса тела в диапазоне от 90-й до 97-й центили, ожирения — выше 97-й центили. 2-й способ — по сигмальному отклонению индекса массы тела (ИМТ) (ВОЗ, 2007); критерии избыточной массы тела: SDS (standard deviation score) ИМТ в диапазоне от +1,0

до +2,0, ожирения — выше + 2 SDS ИМТ. Расчёт индивидуальных показателей SDS ИМТ проводился с помощью программы AnthroPlus.

Результаты. Избыток массы тела чаще имеют дети и подростки при расчете 2-м способом (18,2%) по сравнению с 1-м (10,3%, $\chi^2=13,53$, $p<0,001$). Причем ожирение у детей и подростков встречалось с одинаковой частотой как при расчете по SDS ИМТ (11,1%), так и при использовании центильных таблиц массы тела по росту (12,6%, $p>0,05$). Подобные тенденции отмечаются как у детей, так и у подростков вне зависимости от пола. Так, у мальчиков в возрасте от 7 до 10 лет распространенность избытка массы тела при использовании 1-го способа составила 11,9%, а 2-го — 19,5% ($\chi^2=4,16$, $p=0,041$), у девочек — 11,2% и 18,4% соответственно ($\chi^2=4,47$, $p=0,34$). Ожирение у детей с одинаковой частотой при использовании разных способов встречалось как у мальчиков (11,9% и 12,7%), так и у девочек (13,6% и 12,0%). У подростков 10–14 лет распространенность избытка массы тела у мальчиков по 1-му способу составила 9,6% и 2-му — 19,7% ($\chi^2=6,52$, $p=0,010$), у девочек 8,9% и 14,9% соответственно ($\chi^2=4,0$, $p=0,045$). Ожирение с одинаковой частотой при использовании разных способов встречалось как у мальчиков (15,3% и 14,0%), так и у девочек (8,2% и 5,2%) подросткового возраста, но у мальчиков чаще ($\chi^2=6,22$, $p=0,012$).

Выводы: 1. Для диагностики избытка массы тела и ожирения необходимо производить расчет SDS ИМТ с использованием программного средства ВОЗ AnthroPlus. 2. При оценке сигмального отклонения индекса массы тела избыток массы тела зарегистрирован у 18,2% детей и подростков, ожирения — 11,1%.

Раздел 3 ЭКОПАТОЛОГИЯ И ПРОТИВОРАДИАЦИОННАЯ ЗАЩИТА

ТЕЗИСЫ

GENETIC INSTABILITY AND CHANGES IN GENE EXPRESSION IN THE OFFSPRING OF MICE AND HUMANS EXPOSED TO RADIATIONS

Nomura Taisei, Ryo Haruko, Adachi Shigeki and Furitsu Katsumi

National institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Japan, Osaka

Parental exposure to radiation induces cancer and congenital malformation in mice, in addition to ordinary mutations (Mega mouse experiment), and cancer incidence in F_1 was enhanced significantly and drastically by postnatal urethane or TPA treatment (Mutat Res, 1983, etc). Our findings were confirmed by Vorobtsova (1988, 1997) and Lord (1998), and recognized as the first report on radiation induced genomic instability in germ cells (Jeffreys, 2000). Recently, such effects of radiation have been examined by molecular methods using hypervariable tandem repetitive loci (minisatellites, STRs and microsatellites).

Mutations in tandem repeat loci are mostly detected as gain or loss of repeat unit. We examined microsatellite mutations at D12Mit136, pul67, p1 and p5 loci in the mouse germ cell by the nuclear reactor, UTR-KINKI (Kinki University). Identification of microsatellite mutation is precise and objective, because single repeat unit mutations are detectable using capillary sequencer and analyzing software. N5 male mice were exposed to 0.2, 0.4, 0.8 and 1.2 Gy of atomic radiations at the dose rate 0.2 Gy/h of neutrons and 0.2 Gy/h of gamma-rays. Irradiated N5 males were mated with N5 un-irradiated females, and microsatellite mutations were assayed in F_1 offspring. PCR products of tail DNA from F_1 offspring were analyzed by capillary sequencer (3010xl, Applied Biosystems) and software (GeneMapper, Applied Biosystems), and cancer and malformations were examined later. Microsatellite mutations increased significantly in a dose dependent manner after spermatogonial irradiation, and significant increase of leukemia was also observed dose dependently, although there was no direct link between mutation and leukemia. Preconceptionally irradiated offspring were hypersensitive to phenobarbital, resulting in significantly high incidence of hepatoma. Microsatellite mutations were also induced in the offspring by parental X-ray exposure. Mutations transmit to next generation by Mendelian inheritance, and surprisingly, mutations at 3 of 4 loci are accumulated in 2 lines of cancer-prone descendants (up to F_{58}).

In human populations, microsatellite mutations were not detected significantly in the children of radiation exposed liquidators in Belarus (<50mSv) after Chernobyl accident and those of A-bomb survivors (av. 1.56 Gy) in Hiroshima and Nagasaki, as minisatellite mutations were not. Now, we are examining microsatellite mutations in the children of residents exposed to radionuclides at highly contaminated area near nuclear-bomb test site (Semipalatinsk) and

planning to examine those in highly contaminated area in Russia.

Changes in gene expression also transmitted to further generation in cancer-prone descendants of mice exposed to radiations.

Supported by MEXT Japan, Space Forum, and Russia-Japan Bilateral Joint Research (JSPS-RFBR).

HEALTH CONDITION OF CHILDREN AFTER THE FUKUSHIMA NUCLEAR ACCIDENT AND THE ACTUAL PROBLEM

Yoshida Y., Futagami K.

Chernobyl Health Survey and Health-care Support for the Victims-Japan Women's Network, Tokyo, Japan

Introduction. Four years has passed after the accident at the Fukushima-1 NPP. Concerning the thyroid cancer, Japanese experts assumed, even if radiation effect exists, the first three years after the accident it would not appear.

The results. During these 2 years, the ultrasonic inspection of thyroid gland of children was carried out as the preliminary investigation, and about 300,000 children (81.5% of the subjects in Fukushima) had this inspection. As a result, 112 cases of thyroid cancer or suspected ones were revealed (male vs. female = 38:74, range of age at the accident: 6-18). In April 2014 the full scale inspection started. In this second phase, the result showed newly 15 cases of thyroid cancer or suspected ones in 148,000 inspections by the end of March 2015 (M:F=6:9, age:6-18).

Initially it was explained by the experts that the large number of children of thyroid cancer found in Fukushima Prefecture was due to the detailed examination; that is, "Screening effect". But now this assessment was changed to: "This high prevalence of thyroid cancer cannot be explained only by the screening effect." However, because there is almost no reliable data for individual dose to thyroid gland, currently it can neither recognize the causal relation of radiation and cancer, nor deny the relationship. It is required to establish effective health care system while continuing and expanding the investigation.

Except the research of thyroid cancer, Governor of Fukushima prefecture has carried out the general health check (height, weight, blood test and biochemical check) to the evacuated children.

Conclusion. Official result tells that there is no large change in the mean value of those data among various age groups for the first three years. The similar health check has not been performed to those living in the contaminated areas. Concerning the pregnancy outcome, principally it is made by questionnaire to corresponding women. Generally the health care and research program after the nuclear accident is insufficient in Japan. The most critical problem is that there is no definition of affected people yet.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БОЛЕЗНЕЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

Балева Л.С., Данилычева Л.И., Сипягина А.Е.,
Карахан Н.М..

Детский НП центр противорадиационной защиты
НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

Введение. Проблема оценки состояния здоровья детей с эндокринной патологией у детей и подростков, подвергшихся воздействию радиации, особенно при длительном, постоянном воздействии малых доз, чрезвычайно сложна. Наиболее негативное влияние оказывает в загрязненных регионах сочетание йодной эндемии и радиации.

Цель исследования. Длительный мониторинг, течение 29 лет после аварии, заболеваний щитовидной железы у детей, проживающих в зоне радиационного загрязнения.

Материалы и методы. За этот период нам удалось проследить два поколения детей от 0 до 18 лет. Результаты сплошной ежегодной диспансеризации детского населения, проживающих в районах с уровнем загрязнения почв долгоживущим радиоизотопом ^{137}Cs более 556 кБк/м^2 заносились в форму 16 Федерального статистического наблюдения, утвержденного Росстатом и сравнивались с аналогичными данными в Российской Федерации в целом.

Результаты проведенного исследования. Распространенность болезней эндокринной системы у детей I поколения существенно выше, чем у детей II поколения, но и в I-II поколениях детей превышает среднероссийские показатели.

Рост распространенности болезней эндокринной системы произошел за счет роста заболеваний щитовидной железы у детей I поколения.

У детей II поколения динамика распространенности заболеваний щитовидной железы более благоприятная, чем других заболеваний эндокринной системы. Однако, как у детей I, так и II поколений наиболее неблагоприятным последствием влияния радиации является тенденция к росту аутоиммунных и узловых форм заболеваний щитовидной железы, атипичном течении зобной эндемии под влиянием воздействия малых доз ионизирующей радиации.

В развитии аутоиммунных тиреоидитов имеет значение не только непосредственное влияние радиоактивного йода на тиреоциты, но и не прямые эффекты других радионуклидов, опосредованные нарушения иммунного статуса. Эпидемиологические исследования свидетельствуют об атипичном течении зобной эндемии у детей под влиянием воздействия малых доз ионизирующей радиации.

Заключение. В условиях йодной эндемии дополнительная антропогенная нагрузка радионуклидами

усиливает проявление дефицита йода, реализующейся наличием гипертрофии щитовидной железы, и на фоне активации аутоиммунных процессов к ткани щитовидной железы; происходит трансформация формирования тиреоидной патологии.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИОННОГО ФАКТОРА ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М.,
Каган Ю.М., Якушева Е.Н.

Детский НП центр противорадиационной защиты
НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

Введение. Иммунная система активно вовлекается в патологический процесс при воздействии ионизирующего излучения. Значительный интерес представляет исследования состояния местного иммунитета (в частности показатели IgA) у детей как непосредственно подвергшихся хроническому комбинированному облучению в малых дозах, так и в группах детей, являющихся потомками облученных родителей.

Цель исследования — установить особенности показателей местного иммунитета в различных группах детей с бронхиальной астмой, подвергшихся действию радиационного фактора после аварии на ЧАЭС.

Материалы и методы. Обследованы 40 детей с бронхиальной астмой, проживающие в регионах радионуклидного загрязнения (I группа), 18 — того же пола и возраста, рожденных от родителей — ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (II группа — дети сами не подвергались радиационному воздействию) и 24 ребенка аналогичных половозрастных характеристик по методике «пара-копия», не подвергшихся радиационному воздействию (III группа). Количественное определение уровней общего и секреторного IgA проводили методом ИФА с использованием стандартных наборов реагентов фирмы «Хема». Нормы общего IgA составляли 0,9–2,6 г/л, а секреторного IgA 57–260 мкг/мл.

Результаты исследования показали, что у детей — жителей радиационно загрязненных регионов по сравнению с детьми III группы средние значения общего Ig A имели тенденцию к повышению ($0,8 + 0,1$ и $0,5 + 0,1$, соответственно), а секреторного к снижению ($81,9 + 12,8$ и $89,1 + 14,1$ и соответственно). У детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС по сравнению с детьми III группы и нормами тест-систем имело место достоверное повышение уровня Ig A общего ($2,5 + 0,5$) и секреторного ($371,7 + 70,5$).

Заключение. Таким образом, у детей — жителей радиационно загрязненных регионов имеется тенденция к снижению секреторного Ig A, что может быть следствием радиационного воздействия. У детей, рожденных от облученных родителей — ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, реакция местного им-

мунного ответа имеет иную направленность. У детей I и II групп имеет место изменение механизма формирования и течения бронхиальной астмы, что необходимо учитывать при назначении лечебных и профилактических мероприятий.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Колосова Л.К., Якушева Е.Н.

Детский НП центр противорадиационной защиты НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

Введение. Проблема оценки состояния здоровья детей и подростков, подвергшихся воздействию радиации, особенно при длительном, постоянном воздействии малых доз, чрезвычайно сложна. Это обусловлено тем, что чаще всего ребенок подвержен влиянию комплекса неблагоприятных факторов, находящихся в разных взаимоотношениях между собой. Эти факторы, сочетаясь, могут усиливать действие друг друга.

Цель исследования. На основе длительного, в течение 29 лет после аварии, мониторинга состояния здоровья детей выявить последствия влияния радиации на здоровье. **Материалы и методы.** Результаты сплошной ежегодной диспансеризации двух поколений детей от 0 до 18 лет, проживающих в районах с уровнем загрязнения почв долгоживущим радиоизотопом ^{137}Cs более 556 кБк/м² заносились в форму 16 Федерального статистического наблюдения и сравнивались с аналогичными данными в Российской Федерации в целом.

Результаты проведенного исследования. Общая распространенность заболеваний среди детей, подвергшихся воздействию радиации, выше, чем в среднем по России. При этом распространенность заболеваний у лиц первого поколения выше, чем у детей второго поколения. Рост заболеваемости детского населения в загрязненных территориях происходил, в отличие от России в целом, за счет радиационно-индуцированной патологии. Самым тревожным является высокий уровень и рост новообразований как в I поколении, так и, особенно, во II поколении детей. У детей I поколения распространенность злокачественных новообразований существенно выше за счет рака щитовидной железы, который продолжает расти у взрослого населения из когорты детей, получивших воздействие радиойода на щитовидную железу. Во втором поколении распространенность злокачественных новообразований остается выше среднероссийского показателя, однако, в структуре злокачественных новообразований произошли изменения: стали регистрироваться злокачественные новообразования таких локализаций как кожные покровы, половые органы, легкие, органы пищеварения, увеличилось число злокачественных новообразований нервно, костно-мышечной систем, лимфолейкозов.

Заключение. Безусловно, достаточно высокий уровень медицинского наблюдения за детьми, подвергшимся воздействию радиации, способствует своевременно выявлению отклонений в состоянии здоровья, их коррекции, а мониторинг демографических и эпидемиологических процессов позволяет реагировать на изменения ситуации с последующим принятием тактических и стратегических решений. Но вместе с тем сохраняющиеся негативные тенденции в состоянии здоровья детей во многом объясняются тем, что дети продолжают жить в условиях радиационного загрязнения среды.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПОКОЛЕНИЯХ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ РЕГИОНАХ

Сипягина А.Е., Балева Л.С., Карахан Н.М., Яблонская М.И., Шарыгин В.Л.

Детский НП центр противорадиационной защиты НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

Введение. Феномен радиационно-индуцированной генетической нестабильности оказывает влияние на состояние здоровья не только самих облученных лиц, но и их потомков, приводя к повышению канцерогенного риска и эффекта дизэмбриогенеза. Повреждение ДНК вызывает усиленный синтез белков, репарацию ДНК, приводит к апоптозу. Нуклеотиды и их производные участвуют во множестве функциональных и метаболических процессов, включая белково- и энергообразование, процессы катаболизма. Повышенный уровень внеклеточной ДНК (обрывков ДНК и нуклеотидов) характеризует активность клеточного апоптоза. **Цель исследования** — Изучение метаболических и цитогенетических показателей и их взаимосвязи у детей 1-2 поколений, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения для подтверждения активности процессов мутагенеза и канцерогенеза.

Материалы и методы. Обследованы: 71 ребенок 1 и 2 поколений из регионов радионуклидного загрязнения и 34 ребенка из группы сравнения (по методике «пара-копия»), которые не подвергались радиационному воздействию. Определялись: уровни хромосомных aberrаций, нуклеотидов и их метаболитов, внеклеточной ДНК, апоптоза (CD95+).

Результаты. Выявлены повышенные уровни радиационно-индуцированных aberrаций хромосом у детей 1-го и 2-го поколений, проживающих в радиационно загрязненных территориях. У детей 1-го поколения повышение уровня внеклеточной ДНК ($7,87 \pm 0,58$ мкг/мл, в группе сравнения $4,53 \pm 0,23$) может свидетельствовать о наличии склонности к новообразованиям, а также о накоплении мобильных частиц ДНК — транспозонов, принимающих участие в механизме «эффекта свидетеля». Во втором поколении показано усугубление нестабильности генома, уровень изменений нуклеотидов выше, чем у лиц 1-го поколения, но

имеет место снижение уровня показателя внеклеточной ДНК ($3,08 \pm 0,34$ мкг/мл). Кроме того, у детей 2-го поколения, активность апоптоза выше, чем у детей 1-го поколения, в то время как репарационные процессы приближаются к нормальным значениям.

Заключение. При оценке отдалённых последствий действия малых доз радиации в генезе возникновения радиационно-индуцированных заболеваний не-

обходимо учитывать взаимосвязь метаболических и цитогенетических показателей. В дальнейших исследованиях актуальна проблема поиска изменений экспрессии генов геномной сети белка p53 для обнаружения маркеров онкогенеза.

Исследования проводятся при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований в рамках международного гранта № НК 15-54-50006/15

Раздел 4 РАЗНОЕ

ТЕЗИСЫ

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАНЫЕ ДИСПАЗИИ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Алимова И.Л., Лабузова Ю.В.

ГОУ ВПО СГМИ Минздрава России, г. Смоленск

Введение. Синдром Шершевского-Тернера (СШТ) помимо полового инфантилизма и низкорослости характеризуется наличием дисплазии соединительной ткани, клинические проявления которой обуславливают фенотипические проявления синдрома и тяжесть состояния пациентов.

Цель исследования — выявление роли дисплазии соединительной ткани в клинической картине СШТ и обоснование необходимости их своевременного выявления и коррекции.

Материалы и методы. В исследование включено 25 девочек в возрасте 6-17 лет с генетически подтвержденным СШТ. Были оценены жалобы и патологические клинические признаки по всем органам и системам, с оценкой наличия их коррекции на момент исследования.

Результаты. Синдром вегетативной дисфункции выявлен в 100% случаев, и обуславливал большинство жалоб пациенток. Признаки астенического синдрома выявлены у 6 из них (24%). Патология сердечно-сосудистой системы отмечена в 100% случаев, и всегда имела сочетанный характер: анатомические дефекты с миокардиодистрофией (40%), нарушениями сердечного ритма (80% случаев). Пороки развития клапанов выявлены у 10 пациенток, такое же количество — пролапс митрального и миксидематозная дегенерация клапанов. Дефекты перегородок сердца — 8, коарктация аорты — 7 пациентов. У 9 девочек — МААС. Оперативная коррекция пороков сердца была проведена в 8 случаях (32%), причем в 4 носила запоздалый характер — после выявления СШТ в пубертатном возрасте. Медикаментозно лечились 18 (72%) пациентов. Деформаций грудной клетки, позвоночника, стоп средне-тяжелой и тяжелой степени выявлялись у всех пациенток, реабилитация проводилась в 6 (24%) случаев. Остеопороз или гипокальцемия диагностированы у 21 (84%) пациенток, всем пациентам назначались препараты кальция и витамина Д. Паховая и пупочная грыжи выявлены у 5 пациенток, в хирургической коррекции не нуждались. Офтальмологическая патология: косоглазие, астигматизм, амблиопия, миопия отмечены у 19 (76%) пациентов, коррекционное лечение не проводилось у половины из них. Низкорослость у 80% и гипогонадизм у 100% девочек корректировались гормоном роста и половыми гормонами соответственно.

Заключение. СШТ характеризуется выраженными проявлениями синдрома дисплазии соединительной ткани, обуславливающими большинство жалоб пациентов. Своевременность выявления и коррек-

ция их в настоящее время недостаточны и требуют настороженности врачей различных специальностей и более активного проведения диагностического поиска и мотивацию родителей пациентов на их коррекцию.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ ЭЛАСТОГРАФИИ

Бекезин В.В., Короткая Н.Н., Пересецкая О.В.

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

Введение. У детей подросткового возраста на фоне ожирения часто диагностируется жировой гепатоз, который повышает риск развития и прогрессирования нарушений липидного и углеводного обменов. При этом окислительный стресс на фоне ожирения может усиливать риск развития структурно-функциональных нарушений печени.

Цель исследования — оценить состояние оксидативного статуса детей подросткового возраста с ожирением и структурно-функциональными изменениями печени по данным эластографии.

Материалы и методы. В исследование включено 65 детей подросткового возраста с ожирением I-II степени. В зависимости от структурно-функционального состояния печени по данным эластографии все обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 45 детей с отсутствием изменений печени по данным эластографии (F0 по шкале Metavir). 20 детей с ожирением и структурно-функциональными изменениями печени в виде повышения ее плотности (F 1-2) вошли во вторую группу. Эластографию проводили на аппарате «FibroScan 502» (Франция). Свободнорадикальное окисление (СРО) липидов сыворотки определяли методом индуцированной хемилюминесценции на хемилюминометре BIOS (Россия, Красноярск). Обследованные дети 1-й и 2-й групп были однородными по полу и возрасту.

Результаты. У детей с ожирением и структурно-функциональными изменениями печени интенсивность процессов СРО (Н, усл. ед.) в 1,7 раза превышала таковую у детей 1-й группы ($p < 0,05$). При этом антиоксидантная активность (АОА) сыворотки (S общ., усл. ед.) у пациентов 2-й группы в 1,4 раза была ниже, чем у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$). Окислительный стресс (высокая интенсивность процессов СРО на фоне низкой АОА) регистрировались у 20 % детей 1-й группы и у 65 % детей 2-й группы ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, нарушение оксидативного статуса в виде окислительного стресса у детей подросткового возраста с ожирением способствует

развитию структурно-функциональных изменений печени, регистрируемых по данным эластографии, и позволяет рекомендовать им назначение курсов антиоксидантной терапии.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТАНДАРТИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ ДОППЛЕРОГРАФИИ ПОЧЕК У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Бекезин В.В.¹, Борсуков А.В.², Козлова Е.Ю.², Пересекакая О.В.¹

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

¹Кафедра детских болезней лечебного и стоматологического факультетов,

²ПНИЛ «Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии»

Введение. Растущая распространенность ожирения у детей и подростков, а также обусловленные этим высокие риски кардиоваскулярной патологии обуславливают необходимость изучения метаболического синдрома в этой возрастной группе. Одним из маркеров метаболического синдрома является артериальная гипертензия, что сказывается на состоянии почек и приводит к формированию нефропатий.

Цель исследования — оценить возможность стандартизации качественной оценки кровотока почек у подростков с ожирением и метаболическим синдромом в режиме энергетического доплера.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 41 подростка (15±2,6 года). Обследуемые были разделены в зависимости от массы тела и критериев метаболического синдрома на три группы. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование почек в «В» режиме и режиме энергетического доплера с качественной оценкой интенсивности кровотока на общую площадь почек. Изменения ультразвуковых критериев оценивались по стандартизированной шкале оценки от 0 до 4 (норма — тип 0, усиление — тип 1, снижение минимальное — тип 2, снижение среднее — тип 3, снижение максимальное — тип 4). Различия основывались на степени визуализации артерий почек.

Результаты. В группе подростков с ожирением у 7 (42 %) определялся тип 0, тип 2 — у 4-х (24 %), тип 3 — у 3-х (17 %), тип 4 — у 3-х (17 %). В группе детей с метаболическим синдромом — тип 0 — у 2-х (14 %), тип 2 — у 1 (7 %), тип 3 — у 3-х (21 %), тип 4 — у 8 (57 %). В группе контроля все 10 детей имели тип 0. Таким образом, максимальное снижение интенсивности кровотока ($p<0,05$) регистрировалось у подростков с метаболическим синдромом по сравнению с подростками с ожирением и группы контроля.

Заключение. У детей с ожирением и метаболическим синдромом режим энергетического доплера позволяет более точно оценить интенсивность почечного кровотока с применением стандартизированной

шкалы качественной оценки и может использоваться в качестве прогностического критерия риска кардиоваскулярных осложнений.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Елкина Т.Н., Грибанова О.А., Татаренко Ю.А., Ращупкин И.М.

ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск

Введение. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей нередко рецидивируют, имеют вирусно-бактериальную этиологию, что требует назначения антибактериальной терапии.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения топического антибактериального препарата Биопарокс в лечении ОРЗ с симптомами тонзиллофарингита.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 40 детей в возрасте от 3 до 6 лет (4,6±0,2 лет). Среднее количество баллов по шкале Мак Айзека 2,7±0,1, результаты стрептатеста отрицательные, что с большой долей вероятности исключало инфекцию β -гемолитическим стрептококком группы А, больные не нуждались в назначении системной антибактериальной терапии. Пациентам основной группы (20 чел) для лечения тонзиллофарингита назначался Биопарокс, контрольной группы (20 чел) — местные антисептические средства, содержащие бензидамин, гексетидин, бензалкония хлорид.

Результаты. На 3-й день терапии пациенты, получавшие Биопарокс, реже жаловались на першение и боли в горле (16 чел.; 80%; $p=0,04$). В группе сравнения явления тонзиллофарингита на 3-й день отмечались у всех 20 дошкольников, выраженность симптомов сохранялась и на 4-й день наблюдения (14 чел.; 70%; $p<0,05$). Объективно врачами на 3-4-й день у пациентов основной группы достоверно реже фиксировалась гиперемия миндалин (6 чел.; 30%; $p=0,004$), гиперемия и зернистость задней стенки глотки (4 чел.; 20%; $p=0,001$). В среднем жалобы на боли в горле различной интенсивности отмечались при использовании Биопарокса 5,4±0,3 дней, в группе сравнения — 6,6±0,2 дней ($p=0,002$), продолжительность гиперемии миндалин 4,6±0,5 и 5,7±0,4 дней соответственно ($p<0,05$), гиперемии задней стенки глотки 4,5±0,4 против 5,4±0,4 дней ($p<0,05$). Кроме того, использование Биопарокса позволило достоверно уменьшить выраженность и продолжительность таких симптомов ОРЗ как лихорадка, интоксикация, ринит, кашель ($p<0,05$ по сравнению с контрольной группой).

Заключение. Благодаря двойному бактериостатическому и противовоспалительному действию Биопарокс более эффективно, чем традиционная терапия, сокращает выраженность и продолжительность тонзиллофарингита и других симптомов ОРЗ, уменьшает длительность заболевания.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОРЗ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Сецкова С.Ю.,
Ращупкина Т.С.

ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России,
г. Новосибирск

Введение. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают первое место в структуре детской заболеваемости на педиатрическом участке. Большинство ОРЗ (до 90%) вызывают вирусы. Но важность диагностики бактериального ОРЗ очевидна, так как назначение антибиотиков будет гарантией гладкого течения и быстрого выздоровления.

Цель исследования — оценить рациональность эмпирической стартовой терапии антибактериальными препаратами ОРЗ у детей от 0 до 7 лет на догоспитальном этапе.

Материалы и методы. Проведён анализ 100 амбулаторных карт детей, получавших антибактериальную терапию по поводу ОРЗ в 2013–2014 гг.

Результаты. В исследуемой группе распределение по полу и возрасту (0–3 года, 4–7 лет) было практически одинаковым. Большая часть пациентов — организованные дети (60%) с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция, ринофарингит средней степени тяжести. Антибактериальная терапия была начата в 1е сутки у 22%, на 2–3 сутки — у 38%, на 4–7 — у 40% и, одновременно с ней, 50% получали противовирусные средства. Основными причинами назначения системных антибиотиков были лихорадка: высокая фебрильная в 1е сутки — 15% и более 38 в течение 3х суток 23% и катаральный синдром, не купирующийся симптоматической терапией (30%). У остальных — клинически выраженные признаки бактериальной инфекции (тонзиллиты, отиты, пневмонии). Препараты выбора: незащищённые пенициллины 58%, защищённые 27%, макролиды 6%, цефалоспорины 9%. В обеих возрастных группах они использовались почти с одинаковой частотой, но у детей раннего возраста незащищённые пенициллины применялись несколько чаще, чем у дошкольников. 95% не посещающим дошкольные учреждения, были назначены аминопенициллины, тогда как 20% организованных дошкольников получала макролиды и цефалоспорины 3 поколения. Курс антибактериальной терапии — 6,6 дня. Коррекция этиотропного лечения потребовалась 4%, причина — осложнённое течение (пневмония). Продолжительность болезни — 11,5 дня.

Заключение. В качестве стартовой эмпирической терапии ОРЗ участковые педиатры отдают предпочтение незащищённым пенициллинам; на выбор препаратов влияют посещение детьми организованных коллективов и возраст; основные причины назначения системных антибиотиков — лихорадка и сохраняющийся катаральный синдром, что не является достоверным свидетельством вероятной бактериальной этиологии заболевания.

СОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С ТРАХЕОСТОМОЙ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Князьков Л.В., Бритикова Е.А., Ушакова О.К.,
Липатова Е.С.

Областная клиническая больница
им. В.Д.Середавина, Государственный медицинский
университет, г. Самара

По итогам прошедшего года, в отделении анестезиологии-реанимации пролечено 777 детей (из них до года — 26,3%). В структуре маршрутизации преобладали пациенты отделений — урологии, стоматологии, хирургии, нейрохирургии — 587 детей (75,6%). 24,4% детей были доставлены санавиацией, бригадой скорой медицинской помощи, самотеклом, из других стационаров города — 9,1%, 11,5%, 2,6% и 1,2% соответственно. Среднее пребывание на койке составило 2,87 дня. Только 10 пациентам (1,3%) была наложена трахеостома.

Цель работы — выделить ведущие причины трахеостомии базируясь на оценке соматического статуса пациента и причин его определяющих с последующей выработкой тактики медицинской помощи.

Материалы и методы. Проведен ретро- и проспективный анализ историй болезни 10 детей в возрасте 6 месяцев — 11 лет с основными клиническими диагнозами: острая внебольничная пневмония, острый обструктивный бронхит, бронхо-легочная дисплазия (БЛД), шунтзависимая гидроцефалия, персистирующее течение ВУИ, тяжелая черепно-мозговая травма. Все дети рождены от женщин с отягощенным акушерским, соматическим и гинекологическим анамнезом беременность которых протекала с УПБ, ХФПН, гестозом средней и тяжелой степени тяжести. Тяжелый соматический статус пациентов был обусловлен сопутствующими и фоновыми состояниями — ДЦП, кахексия; БЛД недоношенного с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 900 г); БЛД недоношенного 36 недель с СЗВУР и последующем развитием гипотрофией II степени; доношенного с дефицитом массы тела 20 % со стенозом гортани после кратковременной ИВЛ.

Результаты. Нами отмечено, что трахеостомия у детей раннего возраста в 90% случаев — вынужденная мера при неблагоприятном для жизни прогнозе. Один ребенок переведен на амбулаторное лечение с периодической респираторной поддержкой аппаратом Newport HT-50 при участии врачей-реаниматологов ЦРБ после обучения родителей навыкам ухода за трахеостомой. В 40% случаев пациенты были переведены в отделения больницы, 20% в ЦРБ, 10% в специализированные учреждения, а у 20% наблюдался летальный исход. Во всех случаях отмечено позднее наложение трахеостомы (после 1–2 месяцев ИВЛ) особенно у детей инвалидов с грубой деформацией позвоночника, множественными контрактурами конечностей и высоким мышечным тонусом

на фоне тяжелого поражения центральной нервной системы.

Заключение. Потребность в длительной ИВЛ, невозможность отлучения от респиратора, необходимость в постоянной санации верхних и нижних дыхательных путей, стеноз гортани на фоне интубации послужили показаниями к проведению трахеостомии. Потребность оперативного вмешательства обусловлена наличием сопутствующей тяжелой патологии и фоновым статусом.

К ЭТИОЛОГИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Корсунский А.А., Лазарев В.В., Кулебина Е.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. Сеченова
Минздрава России, г. Москва

Введение. Острые респираторные инфекции в настоящее время занимают ведущее место в структуре заболеваемости детей. На сегодняшний день известно более 300 видов вирусов и бактерий, вызывающих воспаление респираторного тракта. Установление этиологии респираторных инфекций будет способствовать дальнейшему развитию этиотропной терапии данной патологии.

Цель исследования: Установить видовую принадлежность возбудителей острых респираторных заболеваний у детей в возрасте от 1 месяца до 13 лет, поступивших на лечение в ДГКБ №9 города Москвы.

Материалы и методы. В исследование включено 155 детей в возрасте от 1 месяца до 13 лет, которые были госпитализированы в 9 и 10 инфекционные отделения ДГКБ №9 г.Москвы с направляющими диагнозами “ОРВИ”, “Острый бронхит”, “Внебольничная пневмония” в период 2014 года. Всем детям были проведены ИФА и ПЦР сыворотки крови, ПЦР отделяемого зева и носа.

Результаты. У 34,84% детей этиология заболевания не была установлена. В 26,45% случаев у детей с острой респираторной патологией было выявлено заражение Цитомегаловирусом. 11,61% детей были носителями вирусов герпеса 1 и 2 типов, 16,77% — вируса герпеса 6 типа. Вирус Эпштейн-Барр выявлен в 15,48% случаев. В 9,03% случаев возбудителем острого заболевания дыхательных путей явилась *Mycoplasma pneumoniae*. Вирус парагриппа выявлен в 7,74% наблюдений. 5,81% наблюдений составил аденовирус. РС-вирус и вирус гриппа А, *Chlamidia Pneumoniae* установлены в одинаковом количестве случаев — 3,23 %. Токсоплазма и вирус гриппа В выявлены в 1,94% случаев.

Заключение. Таким образом, этиология острых респираторных инфекций у детей, поступивших на лечение в ДГКБ №9 города Москвы, была разнообразна. В большинстве случаев при респираторной патологии в детском возрасте выявляется Цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр и вирус простого герпеса 6 типа. Следует обратить внимание, что в 34,84% случаев этиология острых респираторных заболеваний не была установлена.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КОРРЕКЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Лабузова Ю.В., Алимова И.Л.

ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, г. Смоленск

Введение. Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) характеризуется наличием признаков дисплазии соединительной ткани, которые обуславливают фенотипические проявления синдрома и тяжесть состояния пациентов.

Цель исследования — установить частоту встречаемости и клинические проявления дисплазии соединительной ткани у пациентов с СШТ.

Материалы и методы. Обследовано 29 девочек в возрасте 6-17 лет с СШТ и оценкой результатов клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования.

Результаты. У обследованных пациенток доминировали чистая 45,XO моносомия (9) и мозаичный вариант 45,XO/46,XX (9) хромосомных нарушений. Низкорослость и первичный гипогонадизм имели место в 100% случаев при кариотипе 45,XO и у 19 девочек — при мозаицизме. Среди обследованных пациенток среднее SDS роста составило — $3,05 \pm 0,27$ и средний показатель SDS скорости роста — $4,16 \pm 0,51$. У половины (14) пациенток имелось отставание костного возраста от хронологического на 1-2 года. Задержка полового развития и/или аменорея зарегистрированы у всех пациенток, достигших 13-летнего возраста. Нарушения костные (плоскостопие, кифоз, сколиоз и другие деформации грудной клетки, высокое небо, микрогнатия, остеопороз/остеопения) наблюдались у всех пациенток, офтальмологические (косоглазие, астигматизм, амблиопия, миопия, птоз) — у 22, сердечно-сосудистые (коарктация аорты, аномалии развития аортального клапана, пролапс митрального клапана, МАРС) — у 14, эктодермальные (множественные пигментные невусы, гипертрихоз, дисплазии ногтевых пластинок, аллопеция, витилиго) — у 12, мочевыделительной системы (подковообразная почка, нефроптоз, пиелозктазия, ПМР) — у 11. Синдром вегетативной дисфункции выявлен в 100% случаев и обуславливал большинство жалоб пациенток, субклинический гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита — у 7. Коррекция режима дня, питания, двигательной активности рекомендована всем пациенткам, медикаментозное лечение соединительнотканной патологии получали 20 пациенток. Оперативная коррекция врожденных пороков развития была проведена у 12 больных. Все пациентки с низкорослостью получали генно-инженерный гормон роста с увеличением SDS скорости роста до $6,86 \pm 0,73$. Все пациентки после достижения костного возраста 12-13 лет получали заместительную терапию женскими половыми гормонами с формированием вторичных половых признаков.

Заключение. Синдром Шерешевского-Тернера характеризуется выраженными проявлениями соединительнотканной дисплазии, требующими своевременной диагностики и коррекции.

ХАРАКТЕР ДИСБИОЗА НОСОГЛОТКИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Лазарев В.В., Трегуб Е.В.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России, г. Москва

Введение. Воздействие разнообразных микробных агентов на слизистую оболочку верхних дыхательных путей (ВДП) у часто болеющих детей (ЧБД) при острых респираторных инфекциях (ори) снижает колонизационную резистентность дыхательных путей, нарушает баланс в системе макроорганизм–микробиота и способствует формированию дисбиоза.

Цель исследования — изучение состава микрофлоры верхнего отдела респираторного тракта у ЧБД для определения характера дисбиоза.

Материалы и методы. Обследовано 100 детей в возрасте от 3 до 7 лет (средний возраст $4,7 \pm 0,2$ лет). В исследование включались ЧБД в соответствии с критериями, предложенными А.А. Барановым и В.А. Альбицким, в период клинической ремиссии. Состав микрофлоры ВДП изучали с помощью общепринятого бактериологического исследования отделяемого носоглотки.

Результаты. Микробный пейзаж носоглотки ЧБД у 39% детей был представлен в виде монокультуры бактерий. У 61% выделялись сложные ассоциации бактерий, включающие *S. aureus*, *S. viridans*, *S. haemolyticus*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaenae* и грибы рода *Candida*. Степень дисбиотических сдвигов ротоносоглотки у 58% детей соответствовала 1 степени дисбиоза, а у 42% пациентов — 2 степени.

Заключение. Состав микрофлоры верхнего отдела респираторного тракта у ЧБД характеризуется снижением естественной колонизации и избыточным уровнем носоглоточного носительства условно-патогенных и пневмотропных микроорганизмов в виде монокультуры и микробных ассоциаций, включающих и грибы рода *Candida*. Это позволяет рекомендовать в популяции и детских коллективах, помимо общепринятых мероприятий, иммунизацию ЧБД с целью, создания протективного иммунитета, соответствующими вакцинами препаратами.

СОСТОЯНИЕ ПАРЕНХИМАТОЗНОГО КРОВОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Полещук Л.А.¹, Османов И.М.², Пыков М.И.³

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

²ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»

³ГБУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования МЗ РФ

Целью настоящего исследования явилось установление характера внутрипаренхиматозного кровотока

поджелудочной железы (ПЖ) у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД), получающих системную терапию глюкокортикостероидами по поводу нефротического синдрома по данным ультразвукового исследования. Нами было обследовано 30 детей в возрасте от 2 до 17 лет, из которых было 23 мальчика и 7 девочек.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ПЖ включало себя определение ее линейных размеров до и после еды, оценку эхогенности и структуры, функционального состояния ПЖ по данным постпрандиальной пробы. Постпрандиальная проба проводилась через 1,5–2,0 часа после стандартного завтрака, и включала в себя оценку суммы линейных размеров ПЖ (головки, тела, хвоста) до и после пищевой нагрузки с расчетом постпрандиального коэффициента (ППК). По нарастанию линейных размеров ПЖ судили о ее функциональном состоянии. ППК свыше 16% свидетельствовал о сохранной функции ПЖ, ППК от 6 до 15% — был характерен для детей с латентным панкреатитом, ППК менее 5% — для детей с хроническим панкреатитом. Исследование кровотока мелких артерий ПЖ проводилось с использованием методик цветового доплеровского (ЦДК) и энергетического картирования (ЭД), а также импульсной доплерометрии (ИД). Количественная оценка кровотока включала в себя определение максимальной систолической, конечной диастолической и усредненной скоростей кровотока, а также индексов периферического сопротивления (пульсационный индекс — PI и индекс резистентности — IR). УЗИ проводилось на аппарате Voluson 730-Expert с использованием конвексного датчика частотой 2,5–5 МГц.

Нарушение внутриорганной гемодинамики ПЖ наблюдалось у 83,3% детей, при этом наиболее часто выявлялось повышение RI и PI (у 50% детей), а снижение показателей сосудистого сопротивления выявлено у 33,3% детей. При этом у детей с сохранной функцией ПЖ по данным постпрандиальной эхографии (ППК более 15%) нарушение гемодинамики выявлено не было. У пациентов с умеренно сниженной функцией ПЖ по данным постпрандиальной эхографии (ППК от 5 до 15%) нарушение гемодинамики имело место в 90,1% случаев (в 45,5% — по типу снижения сосудистого сопротивления, в 45,5% — по типу повышения сосудистого сопротивления). У пациентов с резко сниженной функцией ПЖ по данным постпрандиальной эхографии (ППК менее 5%) нарушение гемодинамики имело место в 93,8% случаев (в 31,3% — по типу снижения сосудистого сопротивления, в 62,5% — по типу повышения сосудистого сопротивления). Таким образом, нами выявлена высокая частота и полиморфность изменений гемодинамики в мелких артериях ПЖ у детей с ХГД, получающих системную гормональную терапию, особенно при резко сниженной функциональной активностью ПЖ по данным комплексного УЗИ, что определяет актуальность дальнейшего исследования клинко-функционального состояния ПЖ при данной патологии.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Полещук Л.А.¹, Османов И.М.², Пыков М.И.³

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

²ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»

³ГБУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ

Целью настоящего исследования явилось определение функционального состояния поджелудочной железы (ПЖ) у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД), получающих системную терапию глюкокортикоидными по поводу нефротического синдрома по данным ультразвукового исследования с использованием постпрандиальной пробы. Нами было обследовано 30 детей в возрасте от 2 до 17 лет, из которых было 23 мальчика и 7 девочек.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ПЖ включало себя определение ее линейных размеров, оценку эхогенности и структуры. Постпрандиальная проба проводилась через 1,5-2,0 часа после стандартного завтрака, и включала в себя оценку суммы линейных размеров ПЖ (головки, тела, хвоста) до и после пищевой нагрузки с расчетом постпрандиального коэффициента (ППК). По нарастанию линейных размеров ПЖ судили о ее функциональном состоянии. ППК свыше 16% свидетельствовал о сохранной функции ПЖ, ППК от 6 до 15% — был характерен для детей с латентным панкреатитом, ППК менее 5% — для детей с хроническим панкреатитом. УЗИ проводилось на аппарате Voluson 730-Expert в В-режиме с использованием конвексного датчика частотой 2,5-5МГц.

По результатам постпрандиальной пробы более чем у половины обследованных детей (53,3%) ППК был ниже 5%; у 36,7% детей — от 6 до 15%, и лишь у 10% детей — в пределах нормы (свыше 16%). Важно отметить, что у всех детей с ожирением имело место снижение функциональной активности ПЖ по данным постпрандиальной эхографии: у 66,7% детей — резкое снижение (ППК менее 5,0%), у 33,3% — умеренное снижение (ППК от 5 до 15%).

Экзокринная недостаточность ПЖ (по результатам определения панкреатической эластазы кала 1-ПЭ1) была выявлена у 70% детей с ХГД на фоне системной гормональной терапии (у 30% — тяжелая степень экзокринной недостаточности ПЖ, умеренная степень — у 40%). У всех обследованных детей с экзокринной недостаточностью ПЖ (по результатам ПЭ1) по данным постпрандиальной пробы выявлено снижение ППК: у 43,3% умеренно сниженная постпрандиальная реакция ПЖ (ППК от 5 до 15%), и у 26,7% детей резко сниженная постпрандиальная реакция ПЖ (ППК менее 5%). У больных с ППК от 5 до 15% умеренная экзокринная недостаточность ПЖ (ПЭ 1 от 100 до 200мкг/г) встречалась в 84,6% случаев, а тяжелая экзо-

кринная недостаточность ПЖ (ПЭ 1 ниже 100 мкг/г) — в 15,4% случаев. А у больных с ППК менее 5% умеренная экзокринная недостаточность ПЖ (ПЭ 1 менее 100мкг/г) встречалась в 11,1% случаев, а тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ (ПЭ 1 ниже 100 мкг/г) — в 88,9% случаев. Таким образом, выявлена высокая частота функциональных нарушений ПЖ у детей с ХГД получающих системную гормональную терапию по данным постпрандиальной эхографии и определения панкреатической эластазы кала, что определяет актуальность дальнейшего исследования клинко-функционального состояния ПЖ при данной патологии.

ДИАГНОСТИКА ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА ЖИЗНИ

Рахманова И.В., Матроскин А.Г.

НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. В связи с тяжелым соматическим состоянием практически все недоношенные дети находятся в отделении реанимации, где им длительное время оказывается реанимационное пособие, включающее ИВЛ, СРАР — терапию. Это может привести к формированию застойно-воспалительных изменений в полости носа и носоглотки, что, в конечном итоге, вызывает воспаление среднего уха и в частности экссудативный средний отит.

Цель исследования — определить частоту встречаемости заболеваний среднего уха и процент экссудативных средних отитов у недоношенных детей в течение первого года жизни.

Материалы и методы. В исследование было включено 128 недоношенных детей, рожденных в срок от 25 до 36,5 нед гестации. Исследование включало ЛОР-осмотр и тимпанометрию с применением частоты зондирующего тона 1 кГц. Дети обследовались лонгитудно первично (в предполагаемый срок родов), в 3 мес, 6 мес и 1 год жизни. Обследование осуществлялось во время сна, при отсутствии патологического содержимого в наружном слуховом проходе.

Результаты. Исследование показало, что у недоношенных детей при первичном обследовании патология среднего уха выявлялась в 42% случаев от общего числа обследуемых детей, в 3 мес — в 31%, в 6 мес — в 25%, а в 1 год жизни в — 40%.

На долю экссудативного среднего отита до 6 мес жизни включительно приходилось 59%, а в 1 год — 26%. При этом стоит отметить, что в связи с невыраженностью отоскопической картины экссудативного среднего отита, диагноз ставился в 87% случаев, лишь на основании тимпанометрии. В 3 мес жизни при диагностике экссудативного среднего отита тимпанометрия была определяющей в 60% случаев. Начиная с 6 мес жизни, диагноз ставился уже как на основании отоскопической картины, так и при тимпанометрии.

Выводы. Таким образом, в связи с высоким про-

центом выявленных патологических изменений среднего уха у недоношенных детей 1 года жизни, осмотр недоношенных детей должен осуществляться врачом оториноларингологом в 3 мес, 6 мес и в 1 год жизни с обязательным проведением тимпанометрии на частоте зондирующего тона 1 кГц.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА УРБАНИЗИРОВАННЫХ И СЕЛЬСКИХ ТЕРРИТОРИЯХ

Суменко В.В., Лебедева С.Е., Боев В.М., Баеидилова М.Т., Рошупкин А.Н., Трусова О.Ю.

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург

Введение. Установлено, что вклад антропогенных факторов в формирование отклонений здоровья колеблется от 10,0 до 56,9%. Серьезные эколого-гигиенические проблемы характерны для Оренбургской области. Показано, что величина комплексной антропогенной нагрузки среды обитания на детское население, проживающего на урбанизированных и сельских территориях, формируется вследствие высокого уровня загрязнения атмосферного воздуха, накопления поллютантов в почве и в воздухе, которая на урбанизированной территории в 4,9 раза выше, чем на сельских.

Цель исследования — установить частоту встречаемости дисплазии органов брюшной полости у детей и подростков первой и второй группы здоровья, проживающих на урбанизированных и сельских территориях.

Материалы и методы. Проведено популяционное исследование 10% репрезентативной выборки детей 6-16 лет, сформированы две группы детей: проживающих на урбанизированных (608) и сельских территориях (464). Всем детям был проведен врачебный осмотр, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, почек по стандартной методике, а также почек в положении пациента стоя для выявления повышенной подвижности.

Результаты. У детей и подростков, проживающих на урбанизированных территориях по сравнению с сельскими детьми достоверно чаще регистрировались дисплазии гепатобилиарной системы — 24,73% ($p < 0,001$): деформация желчного пузыря — 18,04% (на сельских — 5,98%) ($p < 0,001$), расширение печеночных вен — 20,76% (на сельских — 5,32%) ($p < 0,01$), малая аномалия воротной или печеночных вен — 1,15% (0%). Диспластические изменения мочевой системы были у 19,3% детей и подростков, проживающих на урбанизированных территориях ($p < 0,001$), при этом повышенная подвижность почек — у 16,75% (на сельских — 3,55%) ($p < 0,001$), пиелозктазия — у 3,68% детей. Дисплазии внутренних органов, как правило, сочета-

лись с внешними диспластическими признаками, распространенность которых также была выше у детей и подростков, проживающих на урбанизированных территориях 34,21%, в то время как на сельских — 20,1% ($p < 0,01$). Что вероятно связано с влиянием поллютантов на ферментативные системы синтеза коллагена. **Заключение.** Проведенные исследования показали высокую распространенность дисплазии внутренних органов у детей, проживающих на урбанизированных территориях по сравнению с сельскими.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА 70 (mtHSP70) В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ МИОПАТИИ У ДЕТЕЙ.

Сухоруков В.С., Баранич Т.И., Виноградова Т.В., Клейменова Н.В., Шаталов П.А., Брыдун А.В., Глинкина В.В..

НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. Белки теплового шока — это семейство белков, функция которых различна, но их экспрессия активируется при попадании клетки или организма в условия стресса. Представитель данного семейства — mtHSP70 — является компонентом митохондрии и играет важную роль в регуляции митохондриальной функций, контролируя транспорт белка через митохондриальную мембрану. Учитывая значительные морфо-функциональные изменения митохондрий при различных формах миопатии у детей, представляется актуальным исследовать этот белок в мышечной ткани при соответствующих миопатиях.

Цель. Провести сравнительное исследование иммуногистохимического распределения маркера mtHSP70 в поперечнополосатых мышечных волокнах у больных различными формами повреждения митохондрий при миопатиях у детей.

Материалы и методы. Было проведено исследование парафиновых срезов мышечной ткани, полученных от больных с первичным митохондриальным поражением (митохондриальными миопатиями) и вторичным (мышечными дистрофиями и с врожденными структурными миопатиями).

Применялся метод флуоресцентной иммуногистохимии. Использовались первичные моноклональные антитела мыши к mtHSP70 и вторичные антитела Alexa Fluor 555 goat anti-mouse IgG. Оценка полученных препаратов осуществлялась при помощи системы визуализации для анализа флуоресценции и проходящего света EVOS.

Результаты. Наибольшая степень выраженности флуоресценции маркера была характерна для первичного митохондриального поражения (митохондриальной миопатии). Экспрессия белка при структурных миопатиях и мышечных дистрофиях была менее выражена. При всех изученных миопатиях, указанный маркер практически не определялся в аномальных митохон-

дриальных скоплениях, характерных для адаптационных реакций мышечной ткани, однако был обнаружен в единичных митохондриях, расположенных под сарколеммой и между миофибриллами.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об активации mtHSP70 при различных формах митохондриальных поражений. Так, активация mtHSP70 при митохондриальной миопатии наиболее значительна ввиду выраженного окислительного стресса, как результата аномального митохондриального метаболизма, характерного для данного заболевания. Обращает на себя внимание преимущественная локализация данного белка в одиночных митохондриях, в отличие от митохондрий, расположенных в аномальных скоплениях, что может свидетельствовать о разной реакции двух популяций митохондрий (связанной и не связанной с адаптивной пролиферацией) на патологические условия.

РИНОЦИТОГРАММА ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Тимофеева Е.С., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф., Зиновьев С.В., Уфимцева В.И.

ГБОУ ВПО Амурская ГМА, Минздрава России, г. Благовещенск

Одним из методов в диагностике заболеваний человека является способ исследования продуктов кристаллизации биологических жидкостей (симптом арборизации) человеческого организма на цитологических препаратах.

Цель работы — исследование на цитологических препаратах ультраструктуры продуктов кристаллизации безсолевых (гипотонических) смывов носовой полости у часто болеющих детей.

Материал и методы исследования. Мазки клеток назального секрета фиксировали в парах формалина. Методу нативной кристаллографии с помощью растровой электронной микроскопии нами исследовался сухой остаток капель жидкости назального секрета, нанесенный на фольгу. Просмотр готового объекта осуществляли на сканирующем электронном микроскопе S-3400 Hitachi (Япония).

Результаты. Из нижнего носового хода с помощью ватной палочки извлекали носовой секрет. В целях потенцирования носового секрета ватную палочку смачивали дистиллированной водой. Затем ватной палочкой назальный секрет наносили на предметное стекло, на подложку из алюминиевой фольги. После высыхания жидкости, сухой остаток изучался под световым микроскопом. Мазки клеток назального секрета фиксировали в парах формалина в течение 20 минут, окрашивали по Романовскому-Гимза в течение 30 минут.

Назальный секрет исследовали назальный секрет у 167 детей в возрасте 5–6 лет. В назальном секрете у 37 из 167 пациентов обнаружили эозинофильные лейкоциты в количестве от 0,2% до 30% от всех клеток, что составляет 22% детей от числа обследованных. У

10% детей выявлены вирусные включения в клетках цилиндрического эпителия. У 10% детей отмечалась выраженная кристаллизация мазков назального секрета. В препаратах обнаруживаются крупные кристаллы в виде листа папоротника (древовидные), они обладают массивными стеблями, ширина кристаллов $10,656 \pm 2,1$ мкм. От стебля отходят ветви, которые расходятся под углом 90° , длина ветви — $18,646 \pm 2,8$ мкм. Отмечается незначительное количество кристаллов типичных для натрия хлорида, которые имеют кубическую форму. Свободные кристаллы эндогенного натрия хлорида селективно оседают на поверхности клеток и микроорганизмов. При растровой электронной микроскопии выявлены комплексы кристаллов круглой, овальной, гантелеобразной формой, которые расценены как ионы кальция. В назальном секрете обнаруживаются крупные скопления микроорганизмов.

Заключение. Цитологическое исследование позволяет обнаружить нарушение носового дыхания, гиперсекрецию назального секрета с формированием кальцинатов у часто болеющих детей. Информативность микроскопического исследования мазков назального секрета повышается при фиксации в парах формалина в сравнении с фиксацией в метаноле и смеси Никифорова.

ОСТЕОПОРОЗ У ДЕТЕЙ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ (ПМД) ДЮШЕННА, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Тозлиян Е.В., Сухоруков В.С.

“Научно-исследовательский клинический институт педиатрии” ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, г. Москва

Актуальность: ПМД Дюшенна — тяжелое наследственное нервно-мышечное заболевание. У большинства больных с ПМД Дюшенна выражена костная патология, наиболее типичными в ранних стадиях заболевания являются сколиоз, поясничный лордоз, деформации грудной клетки, остеопения. Прогрессирование миодистрофического процесса, а также прием глюкокортикостероидов (используются при этом заболевании с целью снижения степени прогрессирования патологического процесса) усугубляют костно-суставные нарушения, приводя к выраженному остеопорозу. Систематизация уникальных случаев сочетаний болезни с различными патологическими состояниями имеет исключительно важное значение для изучения клинического полиморфизма и возможной генетической гетерогенности заболевания, поиска наиболее эффективных симптоматических средств терапии с целью улучшения качества жизни больных с этим тяжелым заболеванием.

Цель: исследовать показатели фосфорно-кальциевого обмена, степень остеопороза у детей с ПМД Дюшенна, оценить влияние комплексной терапии метаболитами витамина Д, препаратами кальция и фосфора на показатели фосфорно-кальциевого обмена, минеральной плотности кости (МПК) и маркеров костного

метаболизма у детей с ПМД Дюшенна в сравнении с пациентами, не получавшими лечения.

Материалы и методы: 40 детей с ПМД Дюшенна (диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом), возраст 9-15 лет. 25 детей (1 группа) получали терапию регулярно метаболитами витамина Д, препаратами кальция и фосфора; 15 детей (2 группа) терапию метаболитами витамина Д, препаратами кальция и фосфора не получали (или данное лечение было не систематическим). Для оценки показателей фосфорно-кальциевого обмена исследовали уровень общего и ионизированного кальция, фосфора крови и кальция в суточной моче по общепринятой методике. Содержание 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D), паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови определяли методом ИФА наборами (США). Для оценки состояния костного обмена определяли уровень остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТх). МПК определяли в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости и в дистальном отделе лучевой кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) — денситометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ: у 32 детей (80%) показатели общего, ионизированного кальция и фосфора были в норме. У 8 детей (20%) отмечалась гипокальциемия. 16 детей (40%) имели повышенный уровень ОК и СТх. Содержание 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D) у 80% детей с ПМД Дюшенна было значительно снижено. Вторичный гиперпаратиреоз отмечался в 60% случаев. Остеопения (по данным денситометрии) у детей с ПМД Дюшенна выявлена в 45% случаев, остеопороз — в 55% случаев.

В первой группе через 12 месяцев после начала лечения (комплексная терапия активными метаболитами витамина Д, препаратами кальция и фосфора) выявлена достоверная положительная динамика уровня паратиреоидного гормона крови от $121 \pm 5,1$ пг/мл до $65 \pm 7,4$ пг/мл ($p < 0,05$), в то время как во второй группе динамика отсутствовала ($101,6 \pm 4,7$ пг/мл и $98,2 \pm 3,1$ пг/мл). При исследовании маркеров костного метаболизма выявлена нормализация уровня СТх от $0,88 [0,6; 1,1]$ нг/мл исходно до $0,45 [0,3; 0,6]$ нг/мл через 12 месяцев и ОК от $44,5 [31,6; 54]$ нг/мл до $27,6 [16,5; 34,1]$ нг/мл ($p < 0,05$) в первой группе (на терапии). Во второй группе также отмечалось исходное повышение костных маркеров, которые через год оставались в прежних пределах (СТх $0,74 [0,6; 0,9]$ нг/мл исходно и $0,78 [0,6; 1]$ нг/мл через 12 месяцев. ОК исходно $39,6 [28,1; 47]$ нг/мл и $36,5 [34,4; 52,4]$ нг/мл через 12 месяцев.

В группе лечения в поясничном отделе позвоночника, дистальном отделе лучевой кости, проксимальном отделе бедренной кости выявлен достоверный прирост МПК на 12% по Z-критерию через год. Во второй группе статистически значимых изменений МПК не выявлено.

Выводы: 1. Изменение состояния костного обмена, остеопения и остеопороз, вторичный гиперпаратире-

оз у детей с ПМД Дюшенна выявлены в большинстве случаев. 2. У детей с ПМД Дюшенна отмечалось выраженное снижение уровня 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D3) в крови, что требует незамедлительного назначения лечебных доз витамина Д. 3. С целью коррекции дефицита витамина Д, остеопении и остеопороза у детей с ПМД Дюшенна целесообразно использовать комплексное лечение — препараты кальция и фосфора, активные метаболиты витамина Д. 4. В перспективе необходимо проведение исследований по использованию в терапии остеопороза у детей с тяжелыми заболеваниями как ПМД Дюшенна таких эффективных препаратов как бисфосфонаты (в настоящее время их использование ограничено в детской практике).

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ АДЕНОИДИТОМ

Щетинин С.А., Гизингер О.А., Коркмазов М.Ю., Никонова Т.И., Никушкина К.В.

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Челябинск

Введение. Хронический аденоидит — воспалительное заболевание, с персистенцией патогенной микрофлоры в глоточной миндалине и ослаблением иммунного ответа организма ребенка. В качестве метода лечения можно рассматривать озонотерапию (ОТ), ввиду ее противомикробного, противовоспалительного и иммуномодулирующего воздействия.

Цель. Изучить клинико-иммунологическую эффективность использования озонированного оливкового масла в комплексной терапии хронического аденоидита у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 78 детей от 3 до 8 лет с хроническим аденоидитом. Было сформировано 3 группы. Группа 1 — 35 детей, получавших орошение носа физиологическим раствором 2 раза в день в течение 10 дней; группа 2 — 43 ребенка, которые дополнительно получали озонированное оливковое масло интраназально 2 раза в день; группа 3 — 12 условно-здоровых детей. До начала лечения и через 1 месяц проводился сбор жалоб на основании 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), забор слюны для исследования уровней интерлейкина 6 (IL-6), секреторного иммуноглобулина А (sIgA) (методом твердофазного ИФА на иммуноферментном анализаторе StatFax 2100), смывы с поверхности глоточной миндалины для изучения факторов врожденного иммунитета.

Результаты. При контрольном осмотре у детей из группы 1 улучшилось носовое дыхание с $7,6 \pm 0,5$ баллов до $5,7 \pm 0,3$ и утренний кашель с $8,2 \pm 0,6$ до $5,8 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), уменьшение храпа и закрытой гнусавости было достоверное ($p > 0,05$). В группе 2 уменьшились все жалобы ($p < 0,05$): затруднение носового дыхания с $7,3 \pm 0,5$

до $3,4 \pm 0,4$, утренний кашель с $7,9 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,2$, храп $6,1 \pm 0,4$ до $3,6 \pm 0,3$, гнусавость с $5,7 \pm 0,5$ до $3,9 \pm 0,3$. В смывах с глоточной миндалины в группе 2 достоверно уменьшилось общее число лейкоцитов и число жизнеспособных лейкоцитов ($p < 0,05$). В группе 1 уменьшилось общее число лейкоцитов ($p < 0,05$), число жизнеспособных лейкоцитов снизилось недостоверно ($p > 0,05$). При изучении фагоцитарной активности было установлено: только в группе с озонированным маслом показатели приблизились к показателям здоровых детей ($p < 0,05$). Содержания sIgA, IL-6 в слюне у детей с хроническим аденоидитом было выше по отношению к показателям здоровых детей: sIgA 464 ± 12 мкг/л, IL-6 $2,56 \pm 0,15$ ($p < 0,05$). После лечения в группе 2 sIgA уменьшился с 847 ± 12 до 752 ± 17 мкг/л ($p < 0,05$), IL-6 с $3,78 \pm 0,1$ до $2,81 \pm 0,17$ ($p < 0,05$), в группе 1 sIgA уменьшился с 782 ± 15 до 736 ± 17 мкг/л ($p > 0,05$), IL-6 с $3,67 \pm 0,11$ до $3,42 \pm 0,14$ ($p > 0,05$).

Заключение. Применение озонированного масла в лечении хронического аденоидита способствует нормализации показателей врожденного и адаптивного иммунитета, купированию воспаления в глоточной миндалине.

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ

Щетинин С.А., Гизингер О.А., Коркмазов М.Ю.

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Челябинск

Введение. В группе часто болеющих детей (ЧБД) заболеваемость хроническими аденоидитом составляет от 37 % до 70%. Особый интерес в лечении данных детей представляет препарат Исмиген® — поливалентный лизат из 13 штаммов патогенных бактерий: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *H. influenzae B*, *N. catarrhalis*.

Цель: проанализировать клиничко-микробиологическую эффективность комплексной терапии хронического аденоидита (ХА) в группе ЧБД с использованием препарата Исмиген®.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 65 детей от 4 до 8 лет. Группа 1 — 37 детей, которым проводилось орошение носа и носоглотки физиологическим раствором дважды в день — 3 месяца. Дополнительно принимали препарат Исмиген® сублингвально за 30 минут до еды, утром, натошак 1 раз в день. Лечение включало 3 курса, состоящих из 10 дней приема препарата с 20-тидневным перерывом. Группа 2 — 28 детей, получавших только орошение носа и носоглотки физиологическим раствором дважды в день 3 месяца. До начала лечения и через 6 месяцев проводилась эндоскопия глоточной миндалины (ГМ), забор материала на микробиологическое исследование с поверхности глоточной миндалины. Оценивалось количество рецидивов ХА в течение 3 месяцев с момента окончания терапии.

Результаты. При контрольном эндоскопическом осмотре ГМ в группе, получавших Исмиген®, число детей с аденоидами 3 степени уменьшилось с 18 (49%) до 5 (13%) ($p < 0,05$), с аденоидами 1 степени увеличилось с 4 (11%) до 8 (22%) ($p < 0,05$), уменьшение патологического отделяемого на ГМ с 31 (100%) ребенка до 8 (22%) ($p < 0,05$). В группе 1 аденоиды 3 степени уменьшились с 16 (57%) до 14 (50%) ребенка ($p > 0,05$), аденоиды 1 степени увеличились с 3 (11%) до 4 (14%) детей ($p > 0,05$), патологическое отделяемое ГМ уменьшилось с 21 (100%) ребенка до 15 (52%) ($p < 0,05$).

У детей, получавших Исмиген при контрольном микробиологическом исследовании регистрировалось уменьшение штаммов патогенной микрофлоры: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. β-haemolyticus* ($p < 0,05$), полная санация от *H. influenzae* и *M. catarrhalis* ($p < 0,05$). В группе сравнения уровень контаминации данными патобактериями достоверно не изменился ($p > 0,05$). Оценка рецидива ХА: группа 2 — 8 рецидивов ХА на фоне 13 эпизодов ОРЗ, 4 назначен системный антибиотик. В группе принимавших Исмиген® 5 обострений ХА на фоне 11 ОРЗ, 1 получал системный антибиотик.

Заключение. Применение препарата Исмиген® в сочетании с элиминационным лечением в группе ЧБД при ХА способствовало нормализации биоценоза и достоверно улучшало состояние глоточной миндалины, уменьшало число рецидивов ХА.

Раздел 5

РАБОТЫ НА КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

РАБОТЫ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ.*Баранова О.В.^{1,2}*¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверской государственный медицинский университет.

Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тверской области «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной»

Ведущими причиной развития недоношенности являются нарушение маточно-плацентарного кровотока и морфофункциональные изменения в плаценте, что приводит к формированию синдрома фетоплацентарной недостаточности (ФПН), являющейся основным реализующим патогенетическим механизмом развития большинства патологических состояний плода и новорожденного в перинатальном периоде.

Исследованиями В.В. Флоренсова (2004) и А.А. Авраменко (2007) доказано, что важную роль в формировании фетоплацентарной недостаточности играет незрелость ворсинчатого дерева плаценты, которая проявляется изменениями всех её структурных единиц и постепенно ведёт к нарушению роста, развития плода и преждевременному прекращению беременности.

Однако исследований, посвященных изучению плацентарного дерева на микроскопическом уровне не так много, кроме того, многие морфологические и ультрамикроскопические аспекты до сих пор остаются неясными.

На основании вышеизложенного целью работы послужило: дать клинко-морфологическую характеристику фетоплацентарного комплекса у новорожденных с низкой и очень низкой массой тела при рождении.

Характеристика детей и методы исследования.

Материалом данной работы являлись результаты комплексного обследования 82 новорожденных: 38 недоношенных детей с низкой (НМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении (основная группа) 29-35 недель гестации и 44 детей доношенных новорожденных (контрольная группа): мальчиков — 36 (43,9%), а девочек — 46 (56,1%). Соотношение мальчиков и девочек во всех группах также было одинаковым и достоверно не отличалось.

Средняя масса тела группы недоношенных детей — $1589,46 \pm 90,6$ гр.; средняя длина тела — $39,50 \pm 2,29$ см. Средняя масса тела детей из группы контроля составила $3230,78 \pm 100,39$ гр; средняя длина тела — $50,38 \pm 2,04$ см. Морфологическая и функциональная зрелость детей соответствовала их гестационному возрасту.

О состоянии новорожденных детей судили по данным общего клинического и неврологического обследования.

Для характеристики течения антенатального периода сопоставлены макро-, микро- и ультрамикроскопи-

ческие изменения в плаценте. Проведен анализ биопсийных карт матерей обследованных новорожденных с различным гестационным возрастом с целью изучения макроскопической и гистологической структуры плаценты. Оценивались воспалительные изменения плаценты, незрелость тканевых структур, морфологические признаки плацентарной недостаточности, компенсаторно-приспособительные изменения, пороки развития.

Фиксация, осмивание и заключение в эпоксидную смолу образцов плаценты для изучения особенностей ее ультраструктурной организации проводились по общепринятой методике (Миронов А.А., 1994). Полутонкие и ультратонкие срезы изучались с помощью электронного микроскопа LVEM 5.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel и «Biostat 2009».

Результаты.

Дебютом исследования послужила клиническая оценка факторов, определяющих здоровье — генеалогических, биологических и социально-средовых. Следует отметить высокую частоту и клиническое разнообразие неблагоприятных факторов, прежде всего, биологического анамнеза у недоношенных детей основной группы исследования.

Матери недоношенных новорожденных имели отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез. Две трети женщин в анамнезе имели медицинские аборт (78,9% и 22,7% соответственно, $p < 0,05$), у каждой четвертой отмечен выкидыш (26,3% и 4,5% соответственно, $p < 0,05$) и у 13% преждевременные роды. В структуре фоновой соматической патологии у матерей недоношенных новорожденных ведущее место принадлежало сердечно-сосудистым заболеваниям (73,7%), а также патологии бронхо-легочной системы (52,6%). Следует отметить, что у матерей недоношенных детей довольно часто (42,1% случаев) отмечено сочетание 2-х и более заболеваний. Высокая частота и специфическая структура соматической патологии у женщин, родивших недоношенных детей, свидетельствовала о напряжении компенсаторных механизмов еще до наступления беременности.

Среди неблагоприятных факторов течения настоящей беременности обращает на себя внимание высокая частота встречаемости признаков фетоплацентарной недостаточности, что согласуется с исследованиями,

проведёнными А.В. Клемёновым (2005) и Т.Ю. Смольновой (2010), и подтверждает, что внутриутробная гипоксия является «универсальным» патогенетическим механизмом в перинатальном периоде и по данным указанных авторов имеет достаточно высокую частоту встречаемости.

Среди неблагоприятных факторов течения настоящей беременности у матерей, родивших недоношенных детей отмечено отсутствие системности и полноты медицинского наблюдения, а также высокая частота гестозов и анемий.

Выявленные факторы осложнённого течения беременности, свидетельствовали по данным Г.М. Дементьевой (2004) и М.И. Фроловой (2004) о формировании хронической плацентарной недостаточности, что и определило впоследствии степень морфо-функциональной зрелости новорожденного.

Анализ данных акушерского анамнеза показал, что несмотря на высокий порядковый номер беременности, недоношенные дети чаще всего рождались от первых и вторых родов. К одной из ведущих особенностей течения интранатального периода у матерей обследованных новорожденных следует отнести достаточно низкую частоту (21,1% и 95,5%; $p < 0,05$) физиологического течения родов. В структуре осложнений интранатального периода преобладали преждевременный разрыв плодных оболочек (26,3% и 4,6%; $p < 0,01$), слабость родовой деятельности (68,4% и 9,1%; $p < 0,01$), тазовое предлежание, длительный безводный промежуток и операция кесарево сечение, что неоднократно отмечено в работах А.В. Клемёнова (2005), О.В. Козиновой (2008) и В.В. Флоренсова (2004).

Важным критерием первичной адаптации у новорождённых детей является оценка по шкале Аргар, особенно её динамическая оценка, которая косвенно свидетельствует об адаптивных возможностях новорождённого ребёнка. Все недоношенные родились с признаками асфиксии средней (86,8%) или тяжелой (13,2%) степени и были оценены по шкале Аргар от 1 до 5 баллов. Состояние новорожденных к 5-ой минуте жизни значительно улучшилось, о чем свидетельствовало повышение у 47% детей комплексной оценки до 8-10 баллов. Однако у половины детей признаки асфиксии средней и тяжелой степени сохранялись и к моменту повторной оценки. В то время как дети контрольной группы при рождении и на 5-ой минуте жизни имели удовлетворительную оценку по шкале Аргар. Проведён анализ макро- и микроструктурных особенностей плаценты у обследованных новорождённых. Морфофункциональные изменения в плаценте имелись у всех детей основной группы и у половины детей контрольной группы (100,0% и 47,7% соответственно; $p < 0,05$). У недоношенных новорождённых в отличие от доношенных отмечена более низкая масса плаценты ($386,7 \pm 25,6$ г и $524,4 \pm 27,1$ г; $p < 0,05$). Для характеристики соответствия ее развития и развития плода использован плацентарно-плодный коэффициент (отношение массы плаценты к массе плода), который у детей основной группы исследования составил $0,24 \pm 0,02$,

а у новорождённых из группы контроля $0,16 \pm 0,008$. Следует отметить, что у каждого пятого недоношенного ребёнка (21,1%) величина плацентарно-плодного коэффициента была более 0,2, что многими исследователями расценивается как макроскопическая характеристика недостаточности плаценты. Выявленные изменения Б.И. Глуховец (2002) и А.П. Миловановым (1999) расцениваются как макроскопический признак хронической плацентарной недостаточности и может свидетельствовать о белково-энергетической недостаточности плода.

В зависимости от степени недоношенности в плаценте преобладали различные гистологические изменения. Для большинства недоношенных детей были характерны такие гистологические изменения как инволютивно-дистрофические изменения, нарушение созревания ворсинчатого дерева и признаки воспаления. Следует отметить, что каждый третий ребёнок из контрольной группы (27,3%) также имел воспалительные изменения в плаценте, которые проявлялись, в основном, лейкоцитарной инфильтрацией в базальной пластинке и межворсинчатом пространстве, что чаще всего, определялось при длительных родах и запоздалом вскрытии плодного пузыря. Однако клинических признаков инфекционного процесса у этих детей и их матерей не отмечено, что свидетельствует о высокой степени компенсаторно-приспособительных реакций у зрелых детей, а это не позволяет развиваться признакам воспаления на макроуровне.

Детальный внутригрупповой анализ показал, что у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении достоверно чаще встречались воспалительные изменения (83,3% и 45,0%; $p < 0,05$) и патологическая незрелость плаценты (22,2%; $p < 0,05$) по сравнению с детьми с низкой массой тела при рождении. Тогда как такая гистологическая находка как нарушение созревания ворсинчатого дерева плаценты с достоверно большей частотой встречалось у детей с низкой массой тела ($p < 0,05$ и $p < 0,05$). Работами А.П. Милованова (1999) и В.В. Флоренсова (2004) доказано, что нарушение дифференцировки ворсинчатого дерева плаценты приводит к выраженным и стойким трофическим изменениям в самой плаценте и её функциональной активности. Следовательно, морфологическое исследование плаценты недоношенных детей на тканевом уровне позволило выявить нарушения плацентарного ангиогенеза и признаки незрелости ворсинчатого дерева, характерные для хронической плацентарной недостаточности, что позволяет предположить снижение активности обменных процессов и наличие энергетического дефицита тканей плаценты.

Выявленные макроструктурные и патогистологические изменения нашли своё подтверждение при исследовании ультрамикроструктуры биоптатов плацент, позволяющие выявить ряд особенностей организации внутриклеточных структур.

Выявленные макроструктурные и патогистологические изменения нашли своё подтверждение при исследовании ультрамикроструктуры биоптатов плацент,

позволяющие выявить ряд особенностей организации внутриклеточных структур.

Существенные изменения у большинства (87%) недоношенных детей затрагивали ядерный аппарат клетки. Ядра синцитиотрофобласта терминальных ворсин имели неправильно-овальную форму, что свидетельствует о несостоятельности наружной мембраны кариолеммы, которая несёт на себе рибосомы, где и осуществляется непосредственно синтез белка. В ядрах наблюдались признаки некроза, заключающиеся в сильном уплотнении и уменьшении их объема, что, по мнению Ю.И. Афанасьева (2012), является необратимым структурно-функциональным изменением и может привести к незапрограммированной гибели всей клетки.

Пикнотичные ядра содержали сильно конденсированный хроматин, с преимущественным расположением его маргинально около кариолеммы в виде отдельных глыбок. В работах А.А. Миронова (1994) доказано, что скопление неактивного хроматина, может свидетельствовать о снижении синтетической активности клетки. При изучении цитоплазмы у большинства (более 85%) недоношенных детей с малой массой выявлена повышенная вакуолизация, что наряду с вышеперечислен-

ными изменениями, по мнению А.И. Струкова (2010), может быть признаком нарушения белково-водно-электролитного обмена клетки и предвестником грубой клеточной дистрофии с резким снижением функциональной активности клетки.

При изучении полутонкого среза плодовой части плаценты обнаруживались две популяции митохондрий. У 20% недоношенных новорождённых и у всех детей группы контроля митохондрии сохраняли нормальную ультраструктуру, имели гомогенный матрикс и большое количество хорошо контурирующихся крист. Гораздо чаще (порядка в 80% биоптатов плацент маловесных детей) встречались митохондрии с признаками дегенерации, их матрикс отличался разной степенью вакуолизации.

Таким образом, проведённое исследование показало высокую информативность клинико-морфологической оценки плацент в системе «мать-плацента-плод-новорождённый», что доказывает существенный вклад процессов незрелости с развитием белково-энергетического дефицита в формирование хронической плацентарной недостаточности, являющейся основным патогенетическим механизмом недоношенности.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D И ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

Долбня С. В.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Витамин D — это группа прогормонов, активно участвующих в регуляции кальций-фосфорного обмена в организме человека. Доказательства, что дополнительно к классической функции витамин D имеет широкий спектр биологической активности, привели к пониманию его важности для здоровья в целом. Опубликованы данные, что помимо кальциемических эффектов дефицит витамина D ассоциирован с аутоиммунными, сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями [8, 16].

Для выявления состояний, связанных с недостаточностью витамина D, наиболее информативным функциональным показателем является содержание 25(OH)D, поскольку на уровень кальцидиола крови не оказывает влияния повышение паратиреоидного гормона, и данный метаболит имеет относительно длительный период полувыведения (2–3 недели) [2, 12, 14].

Гиповитаминоз D — широко распространённое явление в постнатальной жизни, в том числе и в педиатрической практике [12]. Например, 70% американских детей имеют недостаточный уровень 25(OH)D (менее 30 нг/мл), из них у 9% содержание кальцидиола составляет менее 15 нг/мл [15]. В период с ноября по март в коже жителей территорий, расположенных южнее 35° широты, витамин D практически не синтезируется, но даже в очень солнечных регионах мира недостаточность витамина D — отнюдь не редкое состояние. Так в Саудовской Аравии, Объединённых Арабских Эмиратах, Австралии, Индии, Бразилии и других странах от 30 до 50% населения имеют уровень

кальцидиола ниже 30 нг/мл [2].

Территория России расположена в зоне недостаточной инсоляции. По данным многоцентрового исследования «РОДНИЧОК», в Российской Федерации ситуация по обеспеченности витамином D детей южных регионов более критична, чем в северных областях, поскольку само по себе проживание во Владивостоке (43° с.ш.) и Ставрополе (45° с.ш.) не улучшает ситуацию с преодолением дефицита витамина D, а профилактический приём препаратов, как правило, не проводится в надежде на естественную инсоляцию [3].

Чрезвычайно интересны современные исследования, посвящённые роли витамина D в процессе беременности. Продemonстрировано, что кальцитриол регулирует секрецию хорионического гонадотропина и увеличивает производство половых гормонов плаценты [6]. Установлено, что 1,25(OH)₂D₃ участвует в транспортировке кальция в плаценте, стимулирует секрецию плацентарного лактогена, а также контролирует экспрессию гена HOXA10 в стромальных клетках эндометрия, позволяющего повысить его чувствительность к имплантации [5].

Недостаточность витамина D ассоциирована с повышением частоты ряда осложнений беременности: артериальной гипертензии, нефропатии [18], увеличении частоты кесарева сечения и спонтанных преждевременных родов [7], развитии бактериального вагиноза [10], повышении риска гестационного сахарного диабета [5] и т.п.

Новорождённые имеют уровень витамина D, нако-

пленный внутриутробно, сохраняющийся в течение первых месяцев жизни [17]. Младенцы представляют особую группу риска по развитию дефицита витамина D из-за относительно больших потребностей в нём, вызванных высокими темпами роста и минерализации скелета.

На фоне с высокого риска развития заболеваний, ассоциированных с недостаточностью витамина D, особенно важным является возможность прогнозирования, ранней диагностики и профилактики гиповитаминоза D у новорожденного ребёнка. Проблема обеспеченности витамином D и частота его дефицита на Юге России среди новорожденных детей до настоящего времени не анализировались.

Цель исследования — изучение уровня витамина D, показателей фосфора, кальция и щелочной фосфатазы у новорождённых детей Ставропольского края.

Пациенты и методы

В течение периода с ноября по декабрь 2014 г. на базе ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» проведено клинико-анамнестическое и лабораторно-инструментальное обследование 60 новорождённых Ставропольского края (30 (50,0%) мальчиков и 30 (50,0%) девочек). Средний возраст детей составлял $3,4 \pm 0,3$ суток.

Выполнено исследование уровней общего кальция, неорганического фосфора и щелочной фосфатазы (ЩФ), определена обеспеченности витамином D. Подробно анализировалось наличие сопутствующей патологии у матери и течение беременности.

Лабораторные исследования выполнены на анализаторе Cobas Integra 400 Plus, Roche, Hitachi. Использовались следующие референсные значения: содержание общего кальция — для недоношенных 1,75–2,74 ммоль/л, для доношенных 2,0–2,74 ммоль/л; концентрация фосфора — для недоношенных 1,7–3,5 ммоль/л, для доношенных 1,2–2,6 ммоль/л; уровень ЩФ — для недоношенных 113–360 ЕД/л, для доношенных 28–300 ЕД/л.

Обеспеченность младенцев витамином D оценивалась по суммарному содержанию промежуточного метаболита 25(OH)D в крови. Содержание витамина D в плазме крови определяли иммунофлуоресцентным методом на анализаторе Liason DiaSorin Pleutschland GmbH (Германия). Оценку результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит витамина D — 25(OH)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л); недостаточность витамина D — 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л); нормальное содержание витамина D — 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л). Концентрация ниже 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л) интерпретируется как тяжёлый дефицит витамина D. Уровень более 100 нг/мл (более 250 нмоль/л) расценивают как избыток витамина D [2, 11].

Математическая обработка материалов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 и AtteStat с использованием параметрических и непараметрических методов. Размер

выборки предварительно не рассчитывался. Для выяснения типа распределения данных использовали тест Шапиро-Уилка. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также 25-й и 75-й квартили.

Для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента, в группах с количественными непараметрическими данными — U-тест Вилкоксона-Манна-Уитни с поправками для малых выборок: если один из показателей был менее 4, то вводилась поправка Йейтса, а в том случае, если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30, использовался критерий Фишера. Для выявления связей между количественными данными использовали критерий Пирсона (χ^2). Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Изучение анамнеза матерей детей, включённых в исследование, показало, что 38 (63,3%) из них имели гинекологическую патологию, а 45 (75,0%) женщин страдали хроническими экстрагенитальными заболеваниями.

Течение настоящей беременности протекало в период максимальной инсоляции (с марта-апреля до ноября-декабря), однако в большинстве случаев являлось патологическим: в первом триместре у 52 (86,7%) будущих матерей, во втором — у 54 (90,0%) и в третьем триместре у 54 (90,0%) женщин. В сроке гестации до 12 недель наиболее часто встречались: тяжёлый токсикоз, угроза самопроизвольного прерывания беременности, анемия и различные соматические заболевания. Во втором и третьем триместрах наблюдались угроза прерывания беременности, анемия, изолированное повышение артериального давления и преэклампсия, а также экстрагенитальные заболевания и фетоплацентарная недостаточность.

Исследование общей обеспеченности витамином D новорождённых Ставропольского края показало, что среднее содержание 25(OH)D₃ сыворотки составляет $9,9 \pm 0,7$ нг/мл, то является чрезвычайно низким показателем. Тяжёлый дефицит (менее 10 нг/мл) был выявлен у 34 (56,7%) детей, 23 (38,3%) ребёнка имели обеспеченность от 10 до 20 нг/мл; недостаточность (от 20 до 30 нг/мл) обнаружена у 2 (3,3%), а оптимальный уровень витамина D (более 30 нг/мл) определен лишь у 1 (1,7%) новорождённого.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, соотносятся с данными азиатских коллег. Так, например, в аналогичном исследовании, проведенном в Китае (Пекин — $39,6^0$ с.ш.), выявлено, что среди новорождённых детей тяжёлый дефицит отмечен в 46,6% случаев, оптимального уровня не было выявлено ни у одного ребёнка [19].

При сравнении полученных нами данных с результатами североамериканских учёных обнаружены

значимые различия. В частности, в американском исследовании, проведенном в г. Омаха, географическая широта которого (41° с.ш.) и белый цвет кожи пациентов позволяют проводить сравнение со ставропольскими данными, средний уровень кальцидиола сыворотки у новорожденных составил $17,8 \pm 4,7$ нг/мл ($p=0,007$) [9].

Единственным источником витамина D для плода является организм матери, следовательно, уровень кальцидиола крови новорожденного косвенно свидетельствует об обеспеченности матери. Как уже подчеркивалось, дефицит кальциферола может быть предиктором патологии беременности, и полученные результаты о высокой частоте тяжелого гиповитаминоза D у новорожденных в сочетании с аномальным течением беременности в настоящем исследовании подтверждают этот тезис. С другой стороны, патология беременности неизбежно приводит к нарушению маточно-плацентарно-плодового кровотока и снижает доступность питательных веществ для организма плода, что закономерно может привести и к дефициту витамина D.

Наши данные показывают, что при патологическом течении беременности новорожденные демонстрируют существенно более низкую обеспеченность витамином D. Достоверно более низкие значения получены у новорожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом в 1-м и во 2-м триместрах беременности (рис. 1).

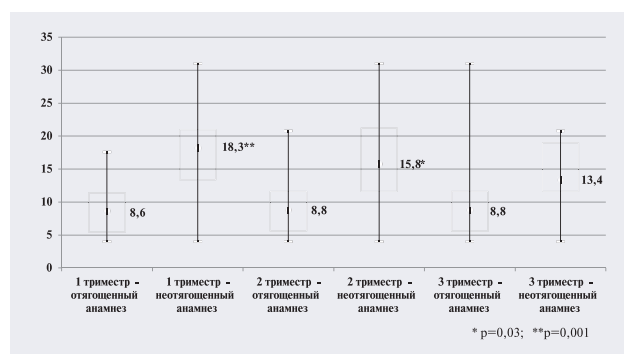


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня витамина D у новорожденных в зависимости от наличия осложнений течения беременности

В общей группе обследованных 29 (48,3%) детей родились при сроке гестации менее 37 недель, 51,7% младенцев (31 ребенок) являлись доношенными. Среди недоношенных новорожденных средняя концентрация кальцидиола составила $10,7 \pm 1,1$ нг/мл, у доношенных — $9,2 \pm 0,8$ нг/мл ($p>0,05$). Достаточную обеспеченность продемонстрировал только 1 (3,5%) недоношенный новорожденный, у 1 (3,5%) недоношенного и у 1 (3,2%) доношенного ребенка отмечен уровень $25(\text{OH})\text{D}$ от 20 до 30 нг/мл. Дефицит витамина D выявлен у 27 (93,1%) недоношенных и у 30 (96,8%) доношенных младенцев; тяжелый гиповитаминоз D из них обнаружен у 14 (48,3%) и у 20 (64,5%) детей соответственно ($p>0,05$).

Традиционные показатели фосфорно-кальциевого обмена, в отличие от уровня кальцидиола, у большинства исследуемых пациентов варьировали в референтных значениях: гипокальциемия выявлена лишь у 5 (8,3%) младенцев, гипофосфатемия — у 4 (6,7%) детей, повышение активности ЩФ отмечено у 1 (1,7%) новорожденного. Корреляционный анализ взаимосвязи между сывороточной концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ и показателями общего кальция, фосфора и ЩФ не выявил значимой связи ни с одним из них.

По данным анализа литературы, проведенного M.F. Holick, одной из причин, почему врачи пропускают диагноз недостаточности витамина D, является переоценка диагностической значимости концентрации кальция в сыворотке крови. Им же отмечено, что содержание фосфора у этих пациентов понижено или находится на нижней границе нормы [14], сходные результаты получены в исследовании A.B. Витебской и соавт. [1].

Полученные результаты показывают, что не только параметры общего кальция и ЩФ недостаточно информативны для диагностики гиповитаминоза D, но и содержание фосфора не коррелирует с дефицитом витамина D (таблица 1).

В таблице 1 показано, что нет различий в концентрации кальция, фосфора и щелочной фосфатазы между новорожденными с тяжелым гиповитаминозом D и младенцами с содержанием $25(\text{OH})\text{D}$ более 10 нг/мл.

Нами не установлено половых различий в уровнях общего кальция, фосфора, ЩФ и кальцидиола, что также согласуется с ранее опубликованными данными [20]. Несмотря на рекомендации к использованию у беременных витаминно-минеральных комплексов, в нашем исследовании только 22 (36,7%) женщины принимали, а 38 (63,3%) беременных не использовали поливитамины. Показатели витамина D у новорожденных, матери которых получали витамины, в полтора раза выше, чем у детей, матери которых дотации не принимали — $12,8 \pm 1,4$ нг/мл и $8,3 \pm 0,6$ нг/мл соответственно ($p<0,01$).

Представленные на рис. 2 данные демонстрируют, что антенатальный приём матерью препаратов, содержащих кальциферол, в 2,2 раза сокращает долю новорожденных детей с тяжелым гиповитаминозом D ($p<0,001$). Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ выше 20 нг/мл наблюдался только у тех новорожденных, чьи матери принимали поливитамины во время беременности.

Среди обследованных детей 23 ребёнка были рождены первородящими, 26 пациентов родились от вторых и 11 младенцев — от третьих родов. Средний возраст матерей, рожавших вторых и третьих детей, практически не отличался и составлял $31,2 \pm 1,5$ года, средний возраст первородящих — $26,5 \pm 1,5$ года.

Установлено, что при первых родах уровень витамина D у новорожденных ниже, чем при вторых родах ($9,7 \pm 1,3$ и $11,0 \pm 1,2$ нг/мл соответственно), но при последующих родах этот показатель заметно снижается до $7,2 \pm 0,6$ нг/мл, становясь ниже, чем у первородящих (различия в уровне кальцидиола между ново-

Таблица. Заболевания у детей с экстремально низкой массой тела при рождении

Показатели	Уровень витамина D		P
	ниже 10 нг/мл, n – 34	выше 10 нг/мл, n – 26	
Пол, мужской/женский	19/15	11/15	$p>0,05$
Возраст, сут.	$3,4\pm0,3$	$3,5\pm0,5$	$p=0,75$
25(ОН)D, нг/мл, Me (25Q–75Q)	6,35 (4,4–8,4)	12,7 (11,5–16,9)	-
Кальций общий, ммоль/л	$2,2\pm0,1$	$2,2\pm0,1$	$p=0,54$
Фосфор, ммоль/л	$2,2\pm0,1$	$2,3\pm0,1$	$p=0,65$
ЩФ, МЕ/л	$154,1\pm8,9$	$178,6\pm12,4$	$p=0,19$

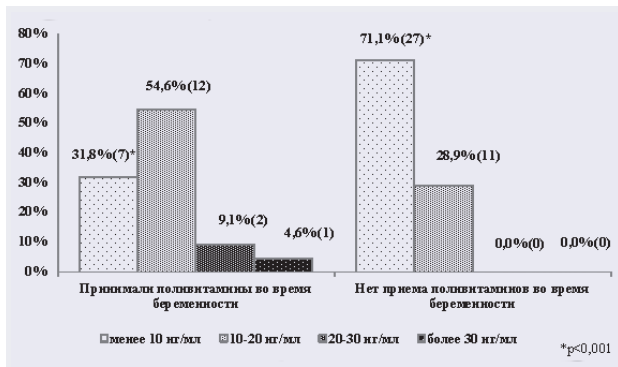


Рис. 2. Показатели обеспеченности новорождённых витамином D в зависимости от приёма поливитаминов матерью во время беременности

рождёнными от вторых и третьих родов статистически значимы ($p<0,05$).

Сравнение пациентов по уровню дефицита витамина D демонстрирует аналогичную картину. Среди детей, рождённых от первых родов, тяжёлый дефицит выявлен у 15 (65,3%) пациентов, от вторых родов — у 11 (42,3%), от третьих — у 11 (100%) младенцев. Гиповитаминоз D на уровне 10–20 нг/мл зарегистрирован у 6 (26,2%) детей от первых родов и у 15 (57,7%) новорожденных от вторых родов. Только 2 (8,6%) младенца от первородящих матерей имели содержание 25(ОН)D выше 20 нг/мл.

Заключение

Недостаточное содержание витамина D выявлено у подавляющего большинства новорождённых Ставропольского края (98,3%), причём более чем в половине случаев диагностирован тяжёлый дефицит.

Единственным объективным критерием обеспеченности новорожденных витамином D является кальцидиол, содержание общего кальция, фосфора и ЩФ недостаточно информативно для диагностики гиповитаминоза D.

Осложнённый акушерско-гинекологический анамнез, патология течения беременности и хроническая соматическая патология у матери являются значимыми антенатальными факторами формирования тяжёлого гиповитаминоза D у новорождённых детей. Повышение порядкового номера родов более двух увеличивают риск развития дефицита витамина D у новорожденных.

Течение беременности в весенне-летнем периоде, для которого характерна высокая инсоляция, без проведения целенаправленной антенатальной профилактики гиповитаминоза D не позволяет на Юге России достичь должной обеспеченности витамином D в раннем неонатальном периоде.

Приём даже минимальной дозы витамина D, содержащейся в составе витаминно-минеральных комплексов для беременных, существенно снижает риск развития тяжёлого гиповитаминоза D у новорождённых.

Перспективным является изучение взаимосвязи между обеспеченностью витамином D беременных женщин и риском акушерской патологии.

Результаты нашего исследования показывают, что для кардинального улучшения обеспеченности витамином D в неонатальном периоде требуется скоординированная работа акушерско-гинекологической и педиатрической служб по антенатальной профилактике.

Литература

1. Витебская, А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. / А.В. Витебская, Г.Е. Смирнова, А.В. Ильин // Остеопороз и остеопатии. — 2010. — № 2. — С. 2–6.
2. Захарова, И.Н. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, С.В. Яблочкова, Е.А. Евсеева // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 134–140.
3. Захарова, И.Н. Результаты многоцентрового исследования “Родничок” по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик, [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2015. — Т. 94, № 1. — С. 62–67.
4. Коровина, Н.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2008. — Т. 87, № 2. — С. 124–129.
5. Мальцева, Л.И. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин / Л.И. Мальцева, А.С. Полукеева, Ю.В. Гарифуллова // Практическая медицина. — 2015. — № 1 (86). — С. 26–31.
6. Barrera, D. Estradiol and progesterone synthesis in

- human placenta is stimulated by calcitriol / D. Barrera, E. Avila, G. Hernández, I.A. Halhali [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. — 2007. — Vol. 103, №3-5. — P. 529–532.
7. Bodnar, L.M. The prevalence of preterm birth and season of conception / L.M. Bodnar, H.N. Simhan // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. — 2008. — Vol. 22, № 6. — P. 538–545.
8. Gupta, V. Vitamin D: Extra-skeletal effects / V. Gupta // *J. Med. Nutr. Nutraceut.* — 2012. — Vol. 1. — P. 17–26.
9. Hanson, C. Vitamin D status and associations in newborn formula-fed infants during initial hospitalization / C. Hanson, L. Armas, E. Lyden, A. Anderson-Berry // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2011. — Vol. 111, № 12. — P. 1836–1843. doi: 10.1016/j.jada.2011.09.010.
10. Hensel, K.J. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis / K.J. Hensel, T.M. Randis, S.E. Gelber, A.J. Ratner // *Amer. J. Obst. Gyn.* — 2011. — Vol. 204, № 1. — P. 41 e1–41 e9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.013.
11. Holick, M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, № 7. — P. 1911–1930. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.013.
12. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, № 3. — P. 266–281. doi:10.1210/jc.2011-0385.
13. Holick, M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application / M.F. Holick // *Ann. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 19, № 2. — P. 73–78.
14. Holick, M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease / M.F. Holick // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 80. — P. 1678–1688. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001
15. Kumar, J. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES / J. Kumar, P. Muntner, F.J. Kaskel [et al.] // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 124, № 3. — P. 362–370. doi:10.1542/peds.2009-0051
16. Quesada, J.M. Insufficiency of calciferol. Implications for the health / J.M. Quesada // *Drugs of today*. — 2009. — Vol. 45. — P. 1–31.
17. Rigo, J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants / J. Rigo, C. Pieltain, B. Salle, J. Senterre // *Acta Paediatr.* — 2007. — Vol. 96, № 7. — P. 969–974.
18. Shand, A.W. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia / A.W. Shand, N. Nassar, P. Von Dadelszen, S.M. Innis, T.J. Green // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. — 2010. — Vol. 117, № 13. — P. 1593–1598. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02742.x.
19. Song, S.J. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size / S.J. Song, S. Si, J. Liu, X. Chen [et al.] // *Public Health Nutrition*. — 2013. — Vol. 16. — P. 687–692. doi: 10.1017/S1368980012003084
20. Van der Sluis, I.M. A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults / I.M. van der Sluis, W.C. Hop, J.P. van Leeuwen, H.A. Pols, S.M. de Muinck Keizer-Schrama // *Horm Res.* — 2002. — Vol. 57, №5-6. — P. 170–179.

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.

Тюхтенева Е.Б.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева», Медицинский институт, г. Саранск.

Актуальность. Миокардит — это воспалительное поражение сердечной мышцы инфекционной, токсико-инфекционной, инфекционно-аллергической, аутоиммунной и токсической этиологии. Это заболевание преимущественно лиц молодого возраста и детей, у которых миокардит служит одной из ведущих причин внезапной смерти. По данным G.R. Somers (2005), среди внезапно умерших детей текущий миокардит диагностировался в 8,6-21% случаев. Согласно результатам других исследований (Леонтьева И.В., 2005) у 9% детей, умерших в возрасте до 10 месяцев, обнаруживались воспалительные изменения в миокарде. Летальность при миокардитах у детей варьирует от 0,3 до 26% в зависимости от тяжести основного заболевания, возраста и преморбидного фона. В период эпидемии Коксаки-инфекции у новорожденных показатель летальности достигает до 50% и даже 75% по данным зарубежных авторов.

В настоящее время вопрос о частоте и распространенности миокардита у детей до сих пор является открытым. По данным Белозерова (2004) распространенность миокардита в популяции составляет 10:10000. Недавние исследования (2010) показывают, что на сегодняшний день показатели заболеваемости и распространенности миокардитов у детей имеют тенденцию к снижению, что вероятнее объясняется патоморфозом и гиподиагностикой заболевания. Связано это с тем, что миокардит характеризуется большим разнообразием клинической симптоматики (от бессимптомных и малосимптомных, «стертых» форм до тяжелых диффузных миокардитов и кардиогенного шока), а также отсутствием общепризнанных информативных диагностических критериев.

Цель исследования: изучить особенности клиники, данных инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы при воспалительных заболеваниях миокарда у детей первого года жизни.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 90 историй болезни детей первого года жизни, находящихся на лечении в отделении патологии новорожденных ДРКБ г. Саранска. Все дети в зависимости от клинического диагноза были разделены на 2 группы: I группа — основная, дети с диагнозом миокардит (n=40), II группа — сравнения, дети с нарушением ритма по типу экстрасистолии до 10000 за сутки (n=50).

Дети из I группы с миокардитом с преимущественным поражением проводящей системы сердца составили 87%, с диффузным миокардитом — 13%. Из исследования исключались дети с врожденными пороками сердца (ВПС), пневмонией, хирургической патологией.

Использовали анализ клинических проявлений состояния сердечно-сосудистой системы, результатов

инструментальных (ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭХО-КГ, рентгенография) методов исследования. ЭКГ проводилось в 12 стандартных отведениях на аппарате «Kenz» (Япония); Эхо-КГ на аппарате «АЛОКА 4000». Обработка результатов исследования была проведена с использованием методов (при $p < 0,05$ различия между исследуемыми группами статистически значимо) статистики. Математическая обработка результатов исследования выполнена на персональном компьютере.

Результаты. В большей части случаев в основной группе заболевание было выявлено сразу после рождения (40%) и при плановых медицинских осмотрах (30%). Предъявлялись жалобы на выраженное беспокойство ребенка (20%), цианоз носогубного треугольника при плаче (5%), одышку (10%), частые срыгивания (5%) и плохую прибавку в весе (7,5%).

Анализ клинических симптомов поражения сердечно-сосудистой системы показал, что наиболее часто в основной группе встречались: у 70% ($p \leq 0,05$) приглушенность сердечных тонов, у 55% ($p \leq 0,001$) периферический цианоз, у 37,5% ($p \leq 0,001$) одышка, у 20% ($p \leq 0,05$) мраморность кожных покровов. Только в I группе (n=2) аускультативно были сухие хрипы в легких (5%). Во II группе периферический цианоз и мраморность кожных покровов наблюдались в 6% (n=3) и 2% (n=1) соответственно, одышка не наблюдалась ни в одном из случаев.

В основной группе чаще, но не достоверно определялось расширение границ сердечной тупости, аускультативно нарушение ритма сердца, систолический шум на верхушке, у одного ребенка (2,5%) имелись симптомы интоксикации и одного (2,5%) симптомы острой сердечно-сосудистой недостаточности. Аускультативно в равной степени (по 28%) в I и II группе определялась экстрасистолия.

У 72,5% детей основной группы и у 18% из группы сравнения в анамнезе имелось указание на инфекцию. Как правило, имела место микст-инфекция. Чаще были выявлены ЦМВ (I группа — 25%; II группа — 10%, $p > 0,05$) и ВПГ (I группа — 25%; II группа — 10%, $p > 0,05$). Причем в сочетании друг с другом ВПГ и ЦМВ встречались у 15% детей из основной группы и у 8% из группы сравнения. С одинаковой частотой (10%) у детей из основной группы имела место микоплазменная ($p \leq 0,05$), хламидийная ($p > 0,05$), токсоплазменная ($p > 0,05$) инфекции. Имелся один случай сифилиса и случай ВПЧ во время беременности только в основной группе.

Для подтверждения связи заболевания с перенесенной инфекцией в группах было проведено серологическое исследование сыворотки крови с целью выявления АТ к основным возбудителям внутриутробной инфекции с определением титра и avidности АТ.

При анализе полученных результатов было выяснено,

что у 34% ($p>0,05$) обследованных детей из основной группы подтвердилась герпесная инфекция, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. У 21% детей из основной группы была доказана перенесенная цитомегаловирусной инфекцией ($p>0,05$), в группе сравнения АТ к ЦМВ обнаружены у 17% детей. Почти одинаково часто в основной группе определялся диагностический титр АТ к хламидийной, уреоплазменной, микоплазменной инфекциям. Только в основной группе определялись низкоавидные АТ к токсоплазме (табл. 1).

Сочетание ВПГ и ЦМВ инфекций отмечалось у 10% ($p>0,05$) обследованных из основной группы и у 3% из группы сравнения. Также у 10% имелось сочетание уреоплазменной и хламидийной инфекций. В остальных случаях титры АТ не соответствовали диагностическому или же имели высокую авидность, что указывает на материнскую принадлежность данных АТ.

Были проанализированы результаты общего и биохимического анализов крови в основной группе детей. В качестве критериев были взяты повозрастные нормы используемых показателей. Выяснилось, что у 10% детей отмечался лейкоцитоз, у 25% относительный нейтрофилез, что является проявлением воспалительного процесса. Больше чем у половины (62,5%) детей имелось снижение показателей гемоглобина с наименьшим значением 70 г/л. Ускорение СОЭ наблюдалось у каждого пятого ребенка в группе с миокардитами.

Отмечалось снижение количества общего белка крови у 62,5% детей. Почти у каждого четвертого определялось увеличение общего билирубина, чуть реже увеличение прямой фракции билирубина до 13,6 мкмоль/л. Повышение щелочной фосфатазы наблюдалось у 30% ($n=12$) детей.

Из острофазовых белков в основной группе определялись СРБ (5%), серомукоид (10%). Наиболее часто отмечалось увеличение α_2 -глобулина 27,5% ($n=11$). Из кардиоспецифических белков в группе отмечалось увеличение активности АСТ у 80% детей. Повышение активности ЛДГ наблюдалось лишь у 7,5% детей, максимальное значение фермента составило 668 ед/л. Лишь у 2,5% определялось увеличение активности КФК.

Всем детям из основной группы и группы сравнения было проведено электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях.

Средняя величина ЧСС в группах не отличались: в I

группе составила $126\pm 3,77$, во II группе — $124\pm 3,21$ уд/мин. Средние показатели длительности интервала QT, а также QTc находились в пределах нормы в основной группе и группе сравнения. Единичный случай (2,5%) удлинения QTc >470 мс (475 мс) регистрировался только в основной группе.

При анализе результатов ЭКГ выяснилось, что у 7,5% ($n=3$, $p>0,05$) детей основной группы регистрировался несинусовый ритм (предсердный ритм, миграция водителя ритма, трепетание предсердий), в группе сравнения несинусовый ритм отмечался в 2% случаев ($n=1$). Синусовая брадикардия в I группе встречалась у 22,5% ($n=9$, $p>0,05$) и почти в 2 раза реже в группе сравнения — у 12%. Отмечался единичный случай синусовой тахикардии (2,5%) только в основной группе.

Проведен анализ положения ЭОС, т.к. именно она указывает на преобладание электрической активности желудочков при заболеваниях миокардита. По нашим данным отклонения ЭОС влево отмечалось только у 2 детей (5%) основной группы. Нормальное положение ЭОС наблюдалось в 37,5% ($n=15$) I группы и в 62% ($n=31$) II группы. Отклонение ЭОС вправо и резко вправо имело место у 52,5% ($n=21$, $p\leq 0,05$) в основной группе и гораздо реже в группе сравнения — у 24%. Реже в группах регистрировалась вертикальная ЭОС (5% и 12%), а горизонтальная ЭОС у 2% только в группе сравнения.

Проведен анализ структуры нарушений ритма по результатам ЭКГ. Ведущее место занимает экстрасистолия как в основной группе — 52% ($n=26$, $p\leq 0,001$), так и в группе сравнения — 100%. Среди всех экстрасистол в группах преобладала наджелудочковая экстрасистолия: в I группе она составила 88%, во II — 96%. Гораздо реже регистрировалась желудочковая экстрасистолия: у 12% детей основной группы и у 4% группы сравнения.

Отличительной особенностью наджелудочковых и желудочковых экстрасистол у лиц из основной группы является наличие ранних и сверхранних (4%), полиморфных (19%), блокированных (19%), политопных (23%) экстрасистол с абберацией комплекса QRS (23%), а также аллоритмии (50%) по типу бигеминии, тригеминии и квадригеминии.

Нарушения проводимости (АВ-блокада, СА-блокада, блокады ножек пучка Гиса) были у 32,5 % ($n=13$, $p>0,05$) в I группе и у 20% в группе сравнения. Атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) в основной

Таблица. Лабораторное обоснование ВУИ в группах

Возбудитель ВУИ	Диагностический критерий	I группа	II группа	p
ЦМВ	авидность $\leq 60\%$	21%	17%	$>0,05$
ВПГ	авидность $\leq 60\%$	34%	17%	$>0,05$
хламидии	титр 1:40	14%	3%	$>0,05$
токсоплазма	авидность $\leq 60\%$	7%	0%	$>0,05$
микоплазма	титр 1:10	14%	7%	$>0,05$
уреоплазма	титр 1:10	17%	7%	$>0,05$

группе отмечалась в 15% случаев ($n=6$, $p \leq 0,05$), причем 67% из них составляет АВ-блокада 1 степени с PQ до 0,18 с и 33% АВ-блокада 2 степени 2 типа с ЧСС до 66 уд/мин.

Блокады ножек пучка Гиса встречались почти одинаково часто у 20% ($n=8$, $p > 0,05$) в основной группе и у 18% в группе сравнения. В их структуре (I группа — $n=5$, II группа — $n=5$) лидирует неполная блокада правой ножки пучка Гиса, реже полная блокада правой ножки пучка Гиса — 2 и 4 случая соответственно. Отмечался один случай блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса в основной группе. Также из нарушений ритма и проводимости в основной группе регистрировались единичные случаи трепетания предсердий, внутрипредсердной блокады, синдрома слабости синусового узла (СССУ).

Проведен анализ нарушений процессов реполяризации, повышения электрической активности желудочков. Так, почти у половины детей основной группы (45%, $p \leq 0,005$) регистрировались нарушение процессов реполяризации в миокарде, гораздо реже в группе сравнения (14%). В 12,5% ($n=5$, $p \leq 0,05$) случаев в I группе отмечались признаки повышенной электрической активности и перегрузки левого желудочка и в 22,5% ($n=9$, $p \leq 0,05$) повышенной электрической активности и перегрузки правых отделов сердца. У 7,5% ($n=3$, $p > 0,05$) только в основной группе регистрировалось снижение вольтажа комплекса QRS.



Рис. 1. Изменения на ЭКГ в исследуемых группах.

Информативным методом в диагностике состояния сердечно-сосудистой системы является холтеровское мониторирование ЭКГ. В основной группе ХМ ЭКГ было проведено 32 детям, в группе сравнения — 50.

По нашим данным в основной группе регистрировалась величина максимальной ЧСС за сутки ($219 \pm 4,25$ уд/мин, $p \leq 0,05$), превышающая таковую в группе сравнения. Достоверной разницы средней ЧСС за сутки ($132,2 \pm 2,31$ и $133,08 \pm 1,47$), минимальной ЧСС за сутки ($78,06 \pm 2,06$ и $80,84 \pm 1,59$), средней ЧСС бодрствования ($143,71 \pm 2,02$ и $145,98 \pm 1,25$), средней ЧСС ночью ($119,4 \pm 2,23$ и $116,62 \pm 1,8$) не отмечалось.

При анализе длительности электрической систолы в I группе регистрировалось укорочение интервала QT бодрствования ($0,275 \pm 0,0027$ с, $p \leq 0,05$) и QTc ночью ($429,25 \pm 5,27$ мс, $p \leq 0,05$) по сравнению с показателями исследованных из II группы. Пауза ритма в основной группе была длиннее ($1034,4 \pm 15,87$ мс, $p \leq 0,05$), чем в группе сравнения ($1027,5 \pm 7,72$ мс), однако средние

значения пауз ритма не выходили за пределы возрастной нормы.

Количество экстрасистол за сутки в группах существенно варьировало: днем экстрасистолы чаще регистрировались в группе сравнения ($6639,18 \pm 890,52$ экстрасистол, $p \leq 0,05$), в основной группе экстрасистолы чаще регистрировались ночью ($6059,72 \pm 1321,95$ экстрасистол, $p \leq 0,05$).

При анализе структуры экстрасистол в группах было выявлено, что только в основной группе регистрировались ранние (16%, $p \leq 0,05$), блокированные (16%, $p \leq 0,05$) экстрасистолы. Алгоритмия (бигеминия, тригеминия) регистрировались в обеих группах, но при количественном анализе большее число бигеминий (2139 ± 1025 , $p \leq 0,05$) и тригеминий (3596 ± 1413 , $p > 0,05$) регистрировалось в I группе детей.

В структуре нарушений ритма в I группе кроме экстрасистол регистрировались миграция водителя ритма (16%), предсердный ритм (22%), АВ-блокада 1 и 2 ст. (12,5%), СА-блокада 2 ст. (9%), синусовая брадикардия (9%).

Для оценки размеров полостей сердца и внутрисердечной гемодинамики всем детям было проведено эхокардиографическое исследование.

Согласно эхокардиографическим заключениям у детей из I группы значительно чаще отмечалось расширение полостей сердца. Достоверно часто в основной группе определялась дилатация ЛЖ (22%, $p \leq 0,005$). У 14% исследованных детей только в основной группе ($p \leq 0,05$) отмечалась низкая систолическая функция. В группе сравнения случаев нарушения систолической функции сердца не было. Дилатация правых отделов сердца определялась в основной группе чаще, но не достоверно (рис. 2).

При оценке размеров предсердий и желудочков было выявлено увеличение средних показателей конечного диастолического размера ($24,56 \pm 0,8$ мм, $p > 0,05$) и конечного систолического размера ($15,57 \pm 0,59$ мм, $p \leq 0,05$) ЛЖ в основной группе, а также увеличенные размеры ЛП ($15,58 \pm 0,56$ мм, $p \leq 0,05$) по сравнению с показателями во II группе. Средние показатели размеров полости ПП в группах достоверно не различались ($17 \pm 0,38$ и $17 \pm 0,33$ мм).

Для оценки систолической функции сердца были использованы средние показатели фракции выброса (ФВ) и глобальной сократимости миокарда (ΔS). По нашим данным величина средней ФВ в основной

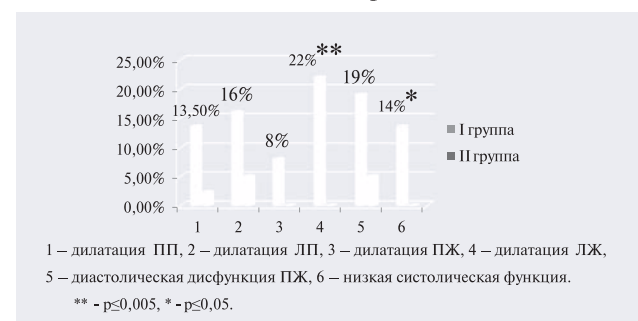


Рис. 2. Показатели Эхо-КГ у детей в исследуемых группах.

группе ($66,36 \pm 1,2$, $p \leq 0,05$) оказалась меньше, чем в группе сравнения ($69,31 \pm 0,72$). Однако у 11% ($n=4$) детей основной группы наблюдалось снижение ФВ менее 57%. Показатели глобальной сократимости миокарда в группах практически не отличались (в I группе — $35,08 \pm 0,91\%$, II группе — $35,8 \pm 0,73\%$, $p > 0,05$).

Информативным методом исследования сердечно-сосудистой системы является рентгенограмма органов грудной клетки. Рентгенологическое исследование было проведено 20% ($n=8$) детям только из основной группы. Причем почти у каждого из обследованных (87,5%) отмечалось усиление легочного рисунка, у 25% увеличение тени ПП и лишь у одного ребенка увеличение тени ПЖ. У 75% ($n=6$) КТИ превышал нормальные показатели, из которых пять человек составили дети с диффузным миокардитом и один — миокардитом с поражением ПСС.

Выводы. 1. Среди клинических симптомов миокардита у детей грудного возраста диагностически важными являются приглушенность сердечных тонов, одышка, мраморность кожных покровов, периферический цианоз, нарушения сердечного ритма.

2. Особенностью миокардитов у детей грудного возраста является поражение проводящей системы сердца: нарушения ритма — экстрасистолы (ранние, политопные, полиморфные, блокированные, алло-ритмии, абберация комплекса QRS), трепетание предсердий и нарушение проводимости (АВ-блокады I и 2 степени); нарушение процессов реполяризации, повышение электрической активности и перегрузка не только левых, но и правых отделов сердца.

3. На Эхо-КГ при диффузных и очаговых миокардитах определяется увеличение размеров левых отделов сердца и снижение систолической функции левого желудочка. На рентгенограмме органов грудной клетки у детей преимущественно с диффузными миокардитами отмечается усиление сосудистого рисунка, увеличение КТИ.

4. При миокардитах в анамнезе определяется связь с перенесенной инфекцией. При лабораторном исследовании выявлены неспецифические воспалительные изменения в анализах крови, а также повышение активности АСТ, реже увеличение серомукоида и α_2 -глобулина.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТЕНАТАЛЬНОГО ОБНАРУЖЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МАРКЕРА «ГОЛЬФНЫЙ МЯЧ» У ДЕТЕЙ

Малинина Е.И.

ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Актуальность темы. Гиперэхогенный внутрисердечный фокус (ГВФ) был впервые обнаружен Allan L.D. в 1986 году при расшифровке эхокардиограммы плода в виде округлого образования на папиллярной мышце в левом желудочке, размером до 4 мм. Фокус совершал движения совместно с движениями атриовентрикулярных клапанов, вследствие чего получил красочное название «гольфный мяч». Частота встречаемости гиперэхогенного внутрисердечного фокуса варьирует в широких пределах от 0,5% до 20%. До настоящего времени нет единого понимания этиопатогенеза, клинико-прогностической значимости данного ультразвукового феномена среди врачей различных специальностей, что не позволяет прогнозировать степень риска развития морфофункциональных нарушений у плода и ребенка.

Цель исследования — определить этиопатогенетическую основу антенатального формирования гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плода и ребенка.

Пациенты и методы. Объектами исследования явились 214 беременных и плодов, в последующем — детей от периода новорожденности до 3 лет. Контрольная группа была сформирована методом «случай — контроль» без статистически значимых межгрупповых различий по возрастным критериям, акушерско-гинекологическому анамнезу, соматическому статусу и составила 107 пациенток.

1 этап — ретроспективный анализ течения антенатального периода новорожденных с пренатально диагностированным гиперэхогенным внутрисердечным фокусом проводился с использованием индивидуальных карт беременных и родильниц (ф111/у), историй родов (ф096/у), протоколов серологического исследования на перинатально значимые инфекции и данных биохимического скрининга на врожденные аномалии (β-ХГЧ, РАРР-А, АФП, ХГЧ).

2 этап — изучение особенностей течения неонатального периода по данным историй развития новорожденных (ф096/у), результатов электрокардиографии, ультразвукового исследования головного мозга, сердца, органов брюшной полости, проведенных на первом месяце жизни. На данном этапе проведено поперечное вложенное исследование определение концентрации матриксных металлопротеиназ-2, -9 в пуповинной крови 74 доношенных новорожденных, взятой из материнской части культи пуповины, методом иммуноферментного анализа тест-системой для ММП-2 R&D Systems Quantikine ELISA и ММП-9 eBioscience Platinum ELISA. Проведено гистологическое исследование 64 плацент, проанализировано 12 результатов аутопсий перинатальных потерь.

3 этап — клинический осмотр 53 пациентов с ГВФ, сохранившимся после рождения, сбор анамнестических данных при личном контакте с родителями, изучение

медицинской документации (истории развития ребенка — ф112/у).

Результаты. Ретроспективный анализ 214 протоколов антенатального ультразвукового скрининга показал, что значительно чаще ($p < 0,01$) сохранялись ГВФ, впервые определяемые при втором и третьем скрининге. Антенатальное обнаружение ГВФ при ультразвуковом исследовании сопровождалось констатацией патологических изменений в плаценте, наиболее информативным из которых оказалось аномальное ее прикрепление (11,21%), $p < 0,001$ и снижение кровотока в маточных и пуповинных артериях в третьем триместре (18,69%), $p = 0,033$, что свидетельствовало о нарушениях фетоплацентарного кровотока, микроциркуляции в плодовой части плаценты и кровоснабжения тканей плода с ГВФ. Обнаружение ГВФ, рассматриваемого многими авторами как маркера хромосомной патологии, не коррелировало с изменениями обязательного биохимического скрининга (β-ХГЧ, РАРР-А, АФП) на врожденные аномалии ($r = 0,08$, $p = 0,762$) и результатами пренатального кариотипирования ($r = 0,125$, $p = 0,682$). Установлено статистически значимое доминирование инфицированности вирусами простого герпеса -1, -2 и цитомегаловирусом с титром IgG 1:1600 (медиана значения титра) в группе беременных с ГВФ плода ($p < 0,001$). Кроме того, установлена прямая корреляционная взаимосвязь инфицированности ВПГ беременных с ГВФ плода с развитием минеральной дистрофии плаценты при ее гистологическом исследовании ($R = 0,522$, $p = 0,025$), что предполагает параллелизм развития инволютивно-дистрофических изменений в сердце плода и плаценте. В результате анализа взаимосвязи клинико-анамнестических и параклинических данных с установлением наличия у беременных ультразвукового маркера «гольфный мяч» выделен статистически значимый комплекс антенатальных факторов риска формирования ГВФ: возраст беременной старше 27 лет RR (95% ДИ) = 1,8 (1,14-2,83), $p = 0,011$, анемия легкой/средней степени тяжести RR (95% ДИ) = 1,65 (1,03-2,66), $p = 0,037$, титр IgG к ЦМВ 1:1600 и более RR (95% ДИ) = 3,57 (1,9-6,6), $p < 0,001$. Среди осложнений беременности в группе матерей с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом плода регистрировалась с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) дисфункция плаценты — 72,89%, анемия беременных — 67,72%, отеки, вызванные беременностью — 43,45%, гестационный пиелонефрит — 12,14%. В интранатальном периоде клинические признаки хронической внутриутробной гипоксии диагностированы в 2 раза чаще у новорожденных исследуемой группы, иллюстрируя статистически значимо ($p = 0,029$) более частое наличие хронического оксидативного стресса у плодов с ГВФ. Предполагая общ-

ность патогенетических механизмов, обусловленных нарушением кровоснабжения, представляет интерес установление взаимосвязи внутрисердечных изменений (ГВФ) с морфофункциональными особенностями плацент новорожденных. Патоморфологический диагноз хронической фетоплацентарной недостаточности статистически значимо превалировал в группе детей с ГВФ — 87,5% vs. 46,87% ($p=0,001$), равно как и стадия компенсации 53,12% vs. 12,5% ($p=0,001$). Относительный риск формирования гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плода при наличии хронической фетоплацентарной недостаточности составляет RR (95% ДИ) = 6,57 (2,02–11,30) при $p=0,002$. Не выявлено достоверных межгрупповых различий в количестве субкомпенсированных и декомпенсированных стадий, $p=0,555$ и $p=0,423$ соответственно. Наиболее важными признаками хронической фетоплацентарной недостаточности при гистологическом исследовании, статистически значимо влияющими на формирование и сохранение ГВФ после рождения, явились: укрупнение синцитиальных узлов ($p=0,045$), отражающее компенсаторное повышение пролиферативной активности синцитиотрофобластов ворсин хориона и его кальцификация ($p=0,043$). Оксидативный стресс, сопровождающий маточно-плацентарную недостаточность, активирует процессы обмена коллагена: увеличивается его синтез фибробластами и активность матриксных металлопротеиназ — ферментов из семейства кальций- и цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать белки соединительно-тканого матрикса с последующим фиброзированием. Соединительная ткань сердца и эндотелия сосудов представлена в большей степени коллагеном I-V типов, деструкцию которого контролируют преимущественно металлопротеиназа -2 и -9. В нашем исследовании определялись уровни концентрации ММП-2 и ММП-9 для новорожденных с ГВФ и без изучаемого маркера. На сегодняшний день не существует референтных значений концентрации матриксных металлопротеиназ в пуповинной крови. Установлено, что средний уровень концентрации ММП-2 в пуповинной крови здоровых новорожденных без признаков острой и хронической гипоксии составляет 201,09 нг/мл, а ММП-9 145,6 нг/мл. Значения концентрации ММП-2 не имели статистически значимых межгрупповых различий среди 37 детей с ГВФ и 37 без ГВФ: $333,98 \pm 12,33$ нг/мл и $327,02 \pm 8,21$ нг/мл ($p=0,676$), а концентрация ММП-9 у детей с ГВФ превышала показатели в контрольной группе в 2,2 раза — $531,13 \pm 43,77$ нг/мл и $241,17 \pm 44,52$ нг/мл ($p<0,001$). Согласно мнению большинства исследователей, гипоксия плода сопровождается повышением уровня матриксных металлопротеиназ -2 и -9, что позволяет предполагать, что гиперэхогенный внутрисердечный фокус — является отражением неспецифических хронических гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод». В ходе корреляционного анализа установлены статистически значимые прямые связи показателя концентрации ММП-9 в пу-

повинной крови новорожденных с антенатально выявленным ГВФ и наличием патологических изменений в плаценте ($R=0,439$, $p=0,024$), уровнем артериального давления матери в родах ($R=0,566$, $p=0,013$), обратную зависимость продемонстрировали концентрации ММП-9 от показателей гемоглобина в крови матери ($R=-0,524$, $p=0,007$). При анализе перинатальных потерь (12) с прижизненно установленным ГВФ структурные изменения сердца обнаружены только у трех, в остальных случаях патоморфологический анализ показал наличие полнокровия и отека стромы внутренних органов и сердца. В раннем неонатальном периоде у всех 214 детей с антенатально выявленным ГВФ не установлено фенотипических признаков хромосомных аномалий. Недоношенность в группах новорожденных с ГВФ и контрольной не имела статистических различий ($p=0,431$): 13,55% в первой и 9,34% во второй. В гипоксии (с оценкой по шкале Апгар < 7 баллов) родилось 10,28% детей с антенатально установленным ГВФ, в контроле — 15,88% ($p=0,273$). Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы диагностировали в 3,2 раза чаще у детей первой группы — 14,95% в сравнении со второй, контрольной — 4,67% ($p=0,005$). Врожденные пороки развития диагностированы только у 7,94% новорожденных с антенатально диагностированным ГВФ. Реализация внутриутробной инфекции установлена только у 1,86% детей первой группы. Для новорожденных с антенатально диагностированным ГВФ при электрокардиографическом исследовании характерны статистически значимые нарушения проведения в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса — 58,94% ($p<0,001$), нарушения процессов реполяризации желудочков — 56,31% ($p=0,041$) и статистически незначимые признаки перегрузки правых отделов — 28,89% ($p=0,262$), отражающие дезадаптивные нарушения гемодинамики в малом круге кровообращения. Эхокардиографическое исследование, проведенное 190 детям с ГВФ, установило сохранение фокуса у 27,89% новорожденных, врожденный порок сердца у 3,27% ($p>0,05$), высокую встречаемость малых аномалий развития сердца (аневризма межпредсердной перегородки, аномально расположенные хорды) у 53,68% ($p<0,001$). По данным нейросонографии в исследуемой группе достоверно превалировали признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС у 36,31% ($p=0,039$). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у большинства детей с антенатально диагностируемым ГВФ (88,94%) не выявлено какой-либо структурной патологии внутренних органов ($p>0,05$). При катamnестическом наблюдении в течение 2-3 лет 53 детей, с сохранившимся ГВФ после рождения, установлена неспецифичность жалоб, предъявляемых родителями. Среднее физическое развитие констатировано у большинства детей — 83,02%, избыток массы тела у 3,77%, белково-энергетическая недостаточность первой степени у 5,11%. Характерна бледность кожных покровов — 66,03% и проявления аллергодерматита — 32,07%. Видимых изменений об-

ласти сердца, наличия патологической пульсации, расширения границ относительной сердечной тупости не определялось ни у одного ребенка. При аускультации у 77,35% детей выслушивался систолический шум на верхушке или вдоль левого края грудины, преимущественно «хордального» тембра, у 3,77% детей с ДМЖП — систолический «дующий» с максимальной громкостью в IV межреберье слева от грудины. Нарушения ритма в виде брадиаритмии с ЧСС от 88-100 регистрировались у 13,21% детей, тахикардия у 3,77%. Встречаемость малых аномалий развития сердца оказалась значимо выше в группе детей с антенатально выявленным ГВФ, особенно с сохранившимся после рождения — 98,11% ($p < 0,01$), превышая частоту встречаемости МАРС в группе детей без ГВФ — 56%. При проведении ЭКГ 108 детям с гиперэхогенными внутрисердечными фокусами установлены наиболее значимые феномены — неполная блокада правой ножки пучка Гиса — 57,41% и нарушения процессов реполяризации желудочков — 54,69% в сравнении с детьми без изучаемого маркера 13,04% и 19,56% соответственно ($p < 0,03$). Дисфункция синусового узла вагозависимого характера в виде синусовой брадиаритмии, предсердной брадиаритмии, миграции водителя ритма значимо превалировала в группе детей с ГВФ — 37,96% ($p = 0,041$). Особый интерес представляет динамика ГВФ в катамнезе. Только 24,76% ГВФ, выявленных антенатально, визуализируются после рождения, к 6-и месяцам сохраняется 12,14% ГВФ, к концу первого года — 4,2%. Следует отметить, что на первом году жизни заболевания ЦНС — 70,37%, преимущественно с синдромом двигательных и вегето-висцеральных нарушений, находятся на втором месте в структуре патологии исследуемой группы детей. Резидуальная патология нервной системы в группе детей с сохранившимся ГВФ представлена задержкой речевого развития (5), статико-моторных функций (1), моторной алалией (1), нейросенсорной тугоухостью (1), сходящимся альтернирующим косоглазием (3). Среди

фоновых состояний в структуре на первом месте — анемия легкой степени, составляющая 49,07%, превышая общепопуляционные значения 32% без статистической значимости ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование позволило предположить, что обнаружение одиночного ГВФ — результат неспецифических нарушений фетоплацентарного кровотока вследствие осложнений беременности с активацией матриксных металлопротеиназ и развитием инволютивно-дистрофических реакций в плаценте и соединительной ткани органов и систем плода.

Выводы.

1. ГВФ и его сочетание с другими ультразвуковыми маркерами у плода, осложненным течением беременности: анемией, гестационным пиелонефритом, дисфункцией плаценты, титром антител IgG ВПГ-1,2, ЦМВ $> 1:1600$ — значимый симптомокомплекс формирования морфофункциональных отклонений в развитии плода и ребенка с возрастанием относительного риска в 1,8 раза у матерей старше 27 лет.
2. Установлены слабые корреляционные взаимосвязи сохранившегося после рождения ГВФ с формированием врожденного порока сердца ($R = 0,190$, $p = 0,01$).
3. Повышение концентрации ММП-9 у детей с ГВФ позволяет рассматривать этот показатель как маркер нарушений формирования плаценты и развития постгипоксических нарушений.
4. В постнатальном периоде ГВФ в большинстве случаев подвергаются регрессии: 24,76%, выявленных антенатально визуализируются после рождения, к шести месяцам сохраняется 12,14% ГВФ, к концу первого года 4,2%. Для 88,89% детей с антенатально диагностированным ГВФ характерно наличие малых аномалий развития сердца, что статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,016$) и отражает нарушение морфогенеза соединительной ткани в фетальном периоде.

Алфавитный указатель авторов

А

Абдуллаева Ш.М.	186
Абдулрахим М.	223
Абросимова Н.Н.	199
Аверькова Т.А.	157
Агапов Е.Г.	195
Адилгереева Э.П.	189
Аксенова Е.А.	241
Аксенова М.Е.	197
Алимова И.Л.	164, 242, 249, 252
Андреева Т.С.	209
Анисимов В.В.	161
Антропов Д.А.	232
Ардатская М.Д.	144, 145
Асылбеков У.Е.	158, 159
Ахлакова А.И.	183
Аяганов Д.Н.	219

Б

Бабий К.В.	169
Бабцева А.Ф.	228, 237, 256
Багаева М.Э.	148, 150, 151, 152, 154, 185
Бадилова М.Т.	165, 255
Байдакова Г.В.	189, 191
Байко С.В.	199
Бала А.М.	143
Балаболкин И.И.	227
Балева Л.С.	245, 246
Баранич Т.И.	255
Баранова О.В.	260
Барина А.С.	165
Барсукова С.В.	137, 148
Баширова З.Р.	198, 214, 215
Башкина О.А.	238
Бегун А.Н.	199
Бекезин В.В.	156, 249, 250
Бекмурзаева Г.Б.	198, 214, 215
Белая П.В.	153
Беловолова Р.А.	207
Белоусова Е.Д.	221, 227
Бельмер С.В.	144, 145
Беляков В.А.	162, 239
Береснева Е.Е.	225
Бибик А.С.	225, 240
Бикир-Тхорак Л.И.	169
Блохова Е.Э.	155
Богатырева Е.П.	180
Богданова Н.А.	205, 214
Богорад А.Е.	234
Боев В.М.	255
Борисенко Е.П.	155
Борисов В.И.	225
Бородулин В.Б.	212

Борсуков А.В.	250
Боцман А.В.	156
Бритикова Е.А.	251
Брыдун А.В.	255
Букина Т.М.	191
Булатникова М.А.	188
Булгакова В.А.	227
Бурмистров Д.С.	191
Быкова О.Г.	213

В

Вайнштейн Н.П.	219
Варламов Е.Е.	142, 143
Васин К.С.	182, 183, 184
Вахрушева Е.Е.	239
Верещагина Т.Г.	161
Вершинина Т.Л.	190
Виноградова Т.В.	142, 255
Воинова В.Ю.	181, 188
Вольф Н.Г.	167
Воробьев А.Н.	226
Воронина Е.А.	200
Воропай Л.А.	202
Ворсанова С.Г.	181, 182, 183, 184, 187, 188, 193, 194, 195
Воскобоева Е.Ю.	183, 192
Выходцева Г.И.	209
Вялкова А.А.	201, 204

Г

Газенкамф К.А.	163
Газиева И.А.	146, 163
Галактионова С.М.	172
Галеева Е.В.	203
Галенко Л.А.	143
Гамзатова А.И.	183
Гацкан Штефан	203
Гвоздева А.В.	168
Гизингер О.А.	257, 258
Глинкина В.В.	255
Говорина Ю.Б.	163
Головтеев А.Л.	226
Гончаров С. Г.	171
Гордеева М.Л.	184, 187
Гордиенко Л.М.	137, 148, 201
Горемыкин В.И.	212
Горчева Е.Е.	211
Грехов Е.В.	190
Грибанова О.А.	250
Григорян Л.А.	147
Грищенко А.В.	149, 156, 201, 218
Грязина О.В.	234
Гуменная Е.Ю.	240

Гуревич К.Г.	219
Гурович О.В.	211
Гусева Н.Б.	210

Д

Давыдова Ю.И.	192
Дадали Е.Л.	221
Дан-Думитру Дулап	203
Данилычева Л.И.	245
Данилюк С.А.	200
Дашкевич Е.И.	241
Де Систо Бутова Л.В.	211
Демидова И.А.	184
Длин В.В.	203, 210
Дмитрачков В.В.	166
Дмитраčkova О.В.	166
Дмитренко Д.В.	163
Дмитриев А.В.	149, 155
Дмитриева А.В.	149, 156
Добролюбова М.В.	239
Добрынина М.В.	197
Довгань М.И.	197
Долбня С.В.	262
Дорофеева М.Ю.	226
Дребнева С.А.	148
Думова С.В.	218
Дюжакова А.В.	163

Е

Елизарова С.Ю.	211, 212
Елкина Т.Н.	157, 202, 250, 251
Емельянчик Е.Ю.	167
Еремеева А.В.	203
Ермолаева Е.И.	142
Ерохина О.В.	169
Есаулов В.И.	153

Ж

Жаков Я.И.	228, 229
Жаркин Н.А.	164
Жданова О.А.	211
Жемойтяк В.А.	239
Жнивина Н.Е.	149

З

Заболотная А.В.	226
Загребаяева О.Ю.	241
Зайкова Н.М.	203
Зайцева Е.А.	209
Заклязьминская Е.В.	191
Захарова Е.Ю.	183, 185, 189, 191, 192, 195
Захарова И.Н.	198
Захарова С.Ю.	157
Звягина Т.Г.	211

Зеленова М.А.	182, 184, 188, 193, 194
Землянская З.К.	164
Зенкина А.С.	267
Зернова Е.С.	147
Зиненко Д.Ю.	222, 223
Зиновьев С.В.	256
Злотина А.А.	190
Зозуля С.А.	160
Золотов Н.Н.	161
Зорин И.В.	204
Зорина И.Е.	234
Зубович А.И.	150, 151, 152, 154, 185
Зыкова Л.С.	204
Зырянов С.К.	219

И

Иванникова А.С.	229
Иванов М.К.	142
Иванова А.В.	157
Игишева Л.Н.	168, 171
Игнатова Т.Н.	151, 154
Ильина А.Я.	165
Ильина Е.С.	191
Илюхина Т.А.	148
Иткис Ю.С.	185

К

Каган Ю.М.	245
Казакенова А.К.	221
Камаев А.В.	143
Каменец Е.А.	186
Карахан Н.М.	245, 246
Карунас А.С.	231, 232
Катенкова Э.Ю.	147
Качанова Т.В.	167
Кашин В.Н.	165
Керимов М.Б.	230
Кильчевская Е.В.	199
Киндеева Е.Т.	143
Кириллов В.И.	205, 214
Кириллова Е.П.	167
Кириллова Н.И.	165
Киришина И.А.	236
Киселева М.А.	144
Кислова Н.В.	208
Клейменова Н.В.	255
Клюшников С.А.	191
Князьков Л.В.	251
Кобзева С.С.	200
Кожокарь С.В.	169
Козлова Е.Ю.	250
Козлова Н.Ю.	186
Кокая И.Ю.	165
Колосова Л.К.	246
Колотий А.Д.	184, 187
Колясникова К.Н.	161

Комарова О.Н.	150, 195
Комова Е.Г.	142
Конакова Д.А.	231
Кондратьева Т.А.	157
Конопко Н.Н.	170
Кордонская И.С.	226
Коркмазов М.Ю.	257, 258
Коровина Е.А.	214
Королева И.В.	212
Коростелев С.А.	182
Короткая Н.Н.	249
Короткий Н.Г.	143, 144, 145
Корсунский А.А.	203, 219, 252
Кост Н.В.	161
Костарева А.А.	190
Костюченко М.В.	234
Кочерова В.В.	158
Кравец В.С.	187, 188
Краева О.А.	169
Краева С.Ю.	231
Кривоносорова Е.П.	206
Крылова Т.Д.	185
Кузнецова Ю.А.	160
Кузьмин В.Д.	158, 159
Кулагина Е.П.	201, 239
Кулакова Е.Н.	137, 138, 206
Кулебина Е.А.	252
Кульманов Х.Б.	158, 159
Куринная О.С.	187, 188
Куркина М.В.	189
Кутырева Е.Н.	148, 151, 152
Куцев С.И.	189

Л

Лабузов Д.С.	240
Лабузова Ю.В.	240, 249, 252
Лавров А.В.	189
Лазарев В.В.	252, 253
Лазаренко Л.И.	143
Ларина А.В.	140
Ларькова И.А.	146
Лебедькова С.Е.	151, 154, 165, 255
Лев Н.С.	231, 234
Левашева С.В.	231, 232
Леер И.И.	232
Леонтьева М.П.	162, 267
Лепесова М.М.	219, 222
Летифов Г.М.	206, 207, 208
Ли Т.С.	232
Липатова Е.С.	251
Лиханова М.Г.	202
Лобанов Ю.Ф.	209
Логинова С.А.	202
Лозовой В.М.	158, 159
Луценко Г.А.	147
Лучанинова В.Н.	207, 209, 213, 217
Лылова Н.Н.	173
Любимова О.К.	204

Ляпунов В.А.	146, 163
Ляхман А.С.	173

М

Маврина Л.В.	208
Макаева И.И.	137
Маковецкая Г.А.	216
Максакова Т.С.	216
Максимова М.Н.	159
Маликова Л.Г.	231
Малинина Е.И.	160, 271
Мамбетова А.М.	208
Маринич В.В.	233
Маркелова Е.В.	207, 217
Мартынова Г.П.	163
Матинян И.А.	151, 154
Матроскин А.Г.	254
Мачевская О.Е.	222, 223
Медведева Л.В.	228, 229
Меликян А.Г.	226
Мельникова Е.А.	209, 213
Мельникова И.М.	235, 236
Мизерницкий Ю.Л.	231, 233, 234, 235, 236
Миненкова Т.А.	235
Минина Е.Е.	228, 229
Миронова Ю.Г.	225, 240
Михайлова С.В.	185, 189, 191
Михалев Е.В.	149, 156
Михеева И.Г.	160
Михеева Н.М.	209
Михно А.Г.	241
Моисеева О.М.	190
Молчанова Л.Ф.	139, 217
Морозов К.А.	190
Морозов С.Л.	164, 210
Мотыженкова О.В.	204
Мумладзе Э.Б.	198
Муравьева А.В.	163
Мурашко И.И.	153
Мухортых В.А.	146
Мэтрэгунэ Н.Г.	169

Н

Нагорная Н.В.	170
Наринская Н.М.	144, 145
Настаушева Н.С.	211
Настаушева Т.Л.	137, 138, 206
Нестеренко О.В.	211, 212, 235
Ни А.Н.	207, 217
Никитина С.Ю.	205, 214
Николаева Е.А.	190
Никонова Т.И.	257
Никушкина К.В.	257
Новиков П.В.	181, 192, 195
Новячкова Е.И.	226

О

Обухов Н.С.	200
Опра А.Л.	213
Орешков А.Б.	223
Османов И.М.	197, 198, 214, 215, 253, 254
Отман И.Н.	160

П

Павленко В.А.	235, 236
Павлинова Е.Б.	236
Павловская Е.В.	148, 150, 151, 152, 185
Пампура А.Н.	142, 143
Папиз С.В.	195
Первунина Т.М.	190
Пересецкая О.В.	249, 250
Першина Г.С.	147
Петросян Э.К.	215
Печкуров Д.В.	216
Пилипенко Ю.Н.	196
Пирожкова Н.И.	202, 251
Пискун Т.А.	153
Плешкова Е.М.	216
Повереннова И.Е.	224
Подлевских Т.С.	139
Подшивалова О.Ю.	170
Покусаева В.Н.	164
Полещук Л.А.	253, 254
Полягошко А.Ю.	239
Поляк М.Е.	191
Пономарева О.В.	162
Попова И.В.	139, 239
Порутчикова Ю.А.	208
Почивалов А.В.	229
Прасолова М.А.	142
Прилуцкая В.А.	162
Приходько О.Б.	228, 237
Проталина В.В.	157
Прохорова И.В.	150, 185
Прошлякова Т.Ю.	191
Пушкарева Е.В.	215
Пыков М.И.	253, 254

Р

Радаева Т.М.	225
Радченко Л.Г.	159
Ратников А.М.	194
Рахманова И.В.	254
Рашупкин И.М.	250
Рашупкина Т.С.	251
Ревякина В.А.	146
Ремизова И.И.	146, 163
Розинова Н.Н.	231, 234
Романцова Е.Б.	153, 155, 228, 237, 256
Рощупкин А.Н.	255
Руденская Г.Е.	191

Ружицкая Е.А.	231, 235
Рябухина Е.В.	213
Рябухина Е.С.	213

С

Савельева Е.В.	201
Савельева Н.Н.	224
Сависько А.А.	171
Савкина И.С.	226
Сакарэ Виктория	203
Салмина А.Б.	167
Салугина С.О.	186
Самохвал О.В.	166
Сапотницкий А.В.	162
Сафонова Т.И.	236
Сахарова Е.С.	196
Седашкина О.А.	216
Селиверстова Е.Н.	238
Семенов А.В.	231
Семешина О.В.	207, 213, 217
Семякина А.Н.	183, 192
Сергеева О.Н.	225
Сердюкова А.И.	186
Сецкова С.Ю.	202, 251
Сидорович О.В.	211, 212
Сизова И.В.	168
Сипягина А.Е.	245, 246
Слонимская М.М.	210
Смирнихина С.А.	189
Смирнова Т.П.	226
Соколов О.Ю.	161
Соколова Л.В.	234
Сокольников А.А.	150, 185
Солнцева А.В.	241
Сорокина Е.В.	234
Стахурлова Л.И.	211
Степаненко Н.П.	201, 218
Степанова Е.Ю.	225
Стратулат Петру	203
Стрелкова Т.Н.	139, 217
Строганова М.А.	163
Строганова Т.А.	193
Стройкова Т.Р.	238
Строкова Т.В.	148, 150, 151, 152, 154, 185
Струков В.И.	159
Сукало А.В.	162, 199, 241
Суменко В.В.	151, 154, 165, 255
Сурков А.Г.	148, 150, 151, 152, 154, 185
Суровикина Е.А.	157
Сухоруков В.С.	142, 165, 192, 231, 255, 256

Т

Тагирова М.К.	142
Тарасов А.А.	156
Тарасова Е.В.	207, 217
Татаренко Ю.А.	250

Текебаева Л.А.	222
Текутьева Н.А.	209
Темина Л.Б.	224, 226
Терентьева А.А.	201, 218
Тимофеева Е.С.	256
Тозлиян Е.В.	192, 256
Токарев А.Н.	162, 239
Тонких Е.В.	210
Трегуб Е.В.	253
Троицкий А.А.	226
Трусова О.В.	143
Трусова О.Ю.	151, 154, 165, 255
Трушина И.А.	225
Туркина А.Г.	189
Тутельман К.М.	197
Тюхтенева Е.Б.	267

У

Устьянцева Л.С.	146, 163
Уфимцева В.И.	256
Ушакова О.К.	251
Ушурелу Наталья	203

Ф

Фатькина Ю.В.	201, 218
Федоров Е.С.	186
Филин А.В.	191
Фоктова А.С.	218
Фомина В.В.	172
Фукса Н.Э.	151

Х

Хавкин А.И.	150
Хавхун Л.А.	187
Харабадзе М.Н.	183, 190, 192, 195
Харламов Д.А.	222, 223
Харченко С.С.	140
Хафизов Ф.Ф.	222
Хмелевская И.Г.	235
Хорунжий Г.В.	207

Ц

Целоева Х.И.	165
Цигельникова Л.В.	171, 231
Цой Е.Г.	171, 173, 231, 240
Цуканова А.В.	168
Цыпкина Г.И.	147
Цыпленкова С.Э.	231, 234

Ч

Чебану Н.В.	169
Челышева Е.Ю.	189
Черникова В.В.	224

Черных Н.Ю.	164
Чернышева Т.В.	160
Чистякова Г.Н.	146, 163
Чолоян С.Б.	239
Чугунова Е.А.	165
Чугунова О.Л.	218
Чурин В.В.	228
Чурина А.Е.	228

Ш

Шабалова Н.Н.	208
Шабельникова Е.И.	210
Шавкунов С.А.	216
Шалкина Л.А.	164
Шамраева В.В.	172
Шарков А.А.	221, 226
Шаронин В.О.	187
Шарыгин В.Л.	246
Шаталов П.А.	255
Шатарнова Т.М.	241
Шатоха П.А.	234
Шахова О.А.	162
Шестакова И.Я.	200
Шехтер О.В.	189
Шигаев Н.Н.	140
Шидловская О.А.	227
Шиповскова Е.Е.	180
Шифрин Ю.А.	165
Шишацкая С.Н.	147, 213
Школьников М.А.	170
Шнайдер Н.А.	163
Шуваева Т.И.	157
Шулакова О.А.	219
Шуматова Т.А.	147
Шумилов П.В.	165
Шумская Е.И.	196
Шухов О.А.	189

Щ

Щербак В.А.	158
Щербакова М.Ю.	151, 154
Щетинин С.А.	257, 258

Э

Эрман М.В.	190
Эткина Э.И.	231, 232

Ю

Юров И.Ю.	181, 182, 183, 184, 187, 188, 193, 194, 195, 196
Юров Ю.Б.	181, 182, 183, 184, 187, 188, 193, 194, 195
Юшко В.Д.	166

Я

Яблонская М.И.	187, 190, 195, 196, 246
Яйленко А.А.	216
Яковлева А.А.	160, 161
Якубовский Г.И.	196
Якунина А.В.	224
Якушева Е.Н.	245, 246
Яцышина Д.В.	173
Ячейкина Н.А.	242

А

Adachi Shigeki	244
Al Achkar W.	173, 174
Alhourani E.	174
Almedani S.	173, 179
Alves G.	178
Angioni A.	175
Aroutiounian R.	174, 175
Asa'ad M.	179
Aust N.	180

В

Babameto-Laku A.	175
Babayan N.	175
Bragagnolo S.	176

С

Cao J.	176
Carreira I.M.	174, 177
Carvalho G.M.	176
Cross I.	178

Д

Dallapiccola B.	175
de Jesus Marques S.T.	177
de Melo C.B.	176
Desai M.	179
Di B.A.	176
Đurišić M.	178

Е

Efferth T.	176
Ejduk A.	177

Ф

Fan X.	180
Furitsu Katsumi.	244
Futagami K.	244

Г

Gerloff C.	175
Glaser A.	174, 177
Gruhn B.	177
Grygalewicz B.	174, 177
Guilherme R.S.	176

Н

Hardekopf D.	180
Harutyunyan T.	174, 175
Hauke S.	174
Hochstenbach R.	175
Hovhannisyan G.	175

И

Ikhtiar A.	179
-----------------	-----

Ж

Joksić G.	174
----------------	-----

К

Kadioglu O.	176
Karamysheva T.	180
Kosyakova N.	176, 178, 180
Kutkowska-Kaźmierczak A.	175

Л

Liehr T.	173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180
Lima S.	178
Löhmer S.	180

М

Macedo S.M.L.	177
Manchado M.	178
Marzena W.	177
Melaragno M.I.	176
Melo J.B.	174, 177
Meloni V.A.	176
Merlo M.A.	178
Meyer B.	177, 178
Mingarelli R.	175
Moassass F.	173, 174, 179
Modi C.	179
Mokini V.	175
Moretti-Ferreira D.	176
Moysés-Oliveira M.	176
Mrasek K.	176, 180
Muschk P.	175

N

Nomura Taisei	244
Nowakowska B.	175

O

Obersztyn E.	175
Ornellas M.H.	178
Otero U.B.	178
Othman M.A.K.	174, 175, 177, 178, 179

P

Patel B.	179
Pekova S.	180
Pienkowska-Grela B.	177
Pinheiro T.	178
Pohle B.	174
Poot M.	175
Portela-Bens S.	178

R

Rahman M.	179
Rebordinos L.	178
Rincic M., ...	177
Rittscher K.	177, 178
Rodriguez M.E.	178
Roko D.	175
Rubtsov N.	180
Ryo Haruko.	244

S

Santiago F.	178
Schanze D.	175
Schanze I.	175

Schlie C.	174
Sheth F.	179
Sheth J.	179
Slavković B.	178

T

Tabalipa M.M.	178
Tavares S.R.	178
Trifonov V.	180
Trivedi S.	179

U

Ummels A.	175
----------------	-----

V

Voigt M.	180
Volleth M.	175
Vujić D.	174, 178

W

Wafa A.	173, 174, 179
Weise A.	180
Wilhelm K.	177, 180

Y

Yoshida Y.	244
-----------------	-----

Z

Zecević Z.	174, 178
Zenker M.	175
Ziemkiewicz K.	175