

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 60

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

5.2015

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. Харитонова (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)

5.2015

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

ПЕРЕДОВАЯ

Заваденко Н.Н.

Задержки раннего нервно-психического развития: подходы к диагностике

EDITORIAL

6 Zavadenko N.N.

Delays in early neuropsychic development: Approaches to diagnosis

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л.

Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей

REVIEWS OF LITERATURE

14 Tsyplenkova S.E., Mizernitskiy Yu.L.

Current possibilities of functional diagnosis of external respiration in children

Варламов Е.Е., Пампура А.Н.

Первичная профилактика атопического дерматита у детей

21 Varlamov E.E., Pampura A.N.

Primary prevention of atopic dermatitis in children

Белюсова Е.Д., Яблонская М.И., Тагирова М.К., Куликова С.Л., Лихачев С.А.

Иммунообусловленные эпилепсии у детей

26 Belousova E.D., Yablonskaya M.I., Tagirova M.K., Kulikova S.L., Likhachev S.A.

Immune-mediated epilepsies in children

Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Николаева Е.А.

Синдром Барта

33 Leontyeva I.V., Belozеров Yu.M., Nikolaeva E.A.

Barth syndrome

Кельмансон И.А.

Хронопатологические аспекты расстройств сна и когнитивных функций у детей с нарушениями зрения

42 Kelmanson I.A.

Chronopathological aspects of sleep disorders and cognitive dysfunctions in children with visual impairments

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

Гулиев Н.Д., Гараева С.З., Рагимова Ш.Д., Велиева Г.М.
Аntenatalные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка

51 Guliyeв N.D., Garaeva S.Z., Ragimova Sh.D., Veliyeva G.M.

Antenatal risk factor for intrauterine growth restriction

Виноградова И.В., Виноградов Д.А., Емельянова В.С., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Рындин А.Ю., Антонов А.Г., Розенберг О.А.

Профилактика бронхолегочной дисплазии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении путем «позднего» введения сурфактанта

55 Vinogradova I.V., Vinogradov D.A., Emeliyanova V.S., Seiliev A.A., Volchkov V.A., Ryndin A.Yu., Antonov A.G., Rozenberg O.A.

Late surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in low or extremely low birth weight newborn infants

Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Фильчакова О.Н., Буркова Т.В., Кореновский Ю.В.

Интранатальная гипоксия плода: возможности диагностики, резервы снижения частоты церебральных расстройств у доношенных новорожденных

61 Remneva O.V., Fadeeva N.I., Filchakova O.N., Burkova T.V., Korenovsky Yu.V.

Intranatal fetal hypoxia: Diagnostic possibilities, reserves reducing the incidence of cerebral disorders in full-term newborns

Узунова А.Н., Назарова М.В.

Влияние реологических свойств крови на показатели эхокардиографии у новорожденных, перенесших церебральную ишемию

67 Uzunova A.N., Nazarova M.V.

Impact of blood rheological properties on echocardiographic parameters in newborn infants who have experienced cerebral ischemia

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

HEREDITARY DISEASES

Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Золкина И.В., Кулагина Т.Е., Васина Т.Н., Ставцева С.Н., Глаговский П.Б., Мамедов И.С., Новиков П.В.

Диагностическое значение показателя коэнзима Q₁₀ в крови у детей с митохондриальными заболеваниями

71 Nikolaeva E.A., Kharabadze M.N., Zolkina I.V., Kulagina T.E., Vasina T.N., Stavtseva S.N., Glagovsky P.B., Mamedov I.S., Novikov P.V.

Diagnostic value of blood coenzyme Q₁₀ levels in children with mitochondrial diseases

Литвинова Н.А., Воронкова А.С., Николаева Е.А., Сухоруков В.С.

Тканевые особенности полиморфизмов митохондриальной ДНК

76 Litvinova N.A., Voronkova A.S., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S.

Tissue-specific features of mitochondrial DNA polymorphisms

КАРДИОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

CARDIOLOGY AND RHEUMATOLOGY

Торбяк А.В., Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Леонтьева А.А., Пруцкова Е.В., Мелкумян Е.Б.

Факторы риска поражения коронарных артерий при синдроме Кавасаки

79 Torbyak A.V., Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Leontyeva A.A., Prutskova E.V., Melkumyan E.B.

Kawasaki syndrome: Risk factors for coronary artery aneurysms

Степанова А.А., Савенкова Н.Д., Новик Г.А., Дементьева Е.А., Гурина О.П.
Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом

НЕФРОЛОГИЯ

Морозов С.Л., Длин В.В., Слонимская М.М.
Психосоциальные аспекты нарушений мочеиспускания у детей

Каладзе Н.Н., Слободян Е.И., Говдалюк А.Л., Губка Л.И.
Клиническое значение определения эпидермального фактора роста в крови и моче при пиелонефрите у детей

НЕВРОЛОГИЯ

Халилов В.С., Холин А.А., Медведева Н.А., Васильев И.Г., Рассказчикова И.В., Кисляков А.Н., Исмаилова Р.Р., Заваденко Н.Н.
Дифференциальный диагноз эпилептогенных супратенториальных опухолей головного мозга у детей

Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М., Кобринский Б.А., Подольная М.А., Шагам Л.И., Полякова А.В., Имянитов Е.Н., Захарова Е.Ю.
Первые результаты функционирования Регистра больных туберозным склерозом

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Бельмер С.В.
Спорные вопросы и реальные ответы о продуктах детского питания

Дубровская М.И., Боткина А.С., Zubova T.B., Давиденко Н.В., Ляликova B.B.
Анемия как ведущий симптом при поражении органов пищеварения у детей

Богданова С.В., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Ильенко Л.И., Ревякина В.А., Тарасова О.В., Черняк О.О.
Метаболическая активность кишечной микрофлоры и характер сенсibilизации при различных видах вскармливания у здоровых детей

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Харитоновa Л.А., Исрафилова О.Е.
Принципы этиотропной и патогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей

ОБМЕН ОПЫТОМ

Корсунский А.А., Розинov В.М., Лазарев В.В., Гаткин Е.Я.
Современные организационные формы взаимодействия кафедр медицинских вузов и городских больниц

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Леванович В.В., Савенкова Н.Д.
Выдающийся деятель отечественной педиатрии М.С. Маслов (к 130-летию со дня рождения)

Шмонин Л.Ф.
Педиатрический факультет Ярославского государственного медицинского университета (к 45-летию со дня образования)

85 Stepanova A.A., Savenkova N.D., Novik G.A., Dementieva E.A., Gurina O.P.
Diagnostic value of blood concentrations of the cytokines of IL-1 β , IL-6, and TNF- α and serum amyloid A (SAA) precursor protein in patients with juvenile rheumatoid arthritis

NEPHROLOGY

92 Morozov S.L., Dlin V.V., Slonimskaya M.M.
Psychosocial aspects of micturition disorders in children

96 Kaladze N.N., Slobodian E.I., Govdalyuk A.L., Gubka L.I.
Clinical value of determination of epidermal growth factor in the blood and urine of children with pyelonephritis

NEUROLOGY

103 Khalilov V.S., Kholin A.A., Medvedeva N.A., Vasilyev I.G., Rasskazchikova I.V., Kislyakov A.N., Ismailova R.R., Zavadenko N.N.
Differential diagnosis of the epileptogenic supratentorial brain tumors in children

113 Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarov A.M., Kobrinsky B.A., Podolnaya M.A., Shagam L.I., Polyakova A.V., Imyanitov E.N., Zakharova E.Yu.
The first results of tuberous sclerosis registry

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

121 Belmer S.V.
Infant foods: Debatable questions and real answers

127 Dubrovskaya M.I., Botkina A.S., Zubova T.V., Davidenko N.V., Lyalikova V.B.
Anemia as a leading symptom in lesions of digestive organs in children

135 Bogdanova S.V., Sentsova T.B., Denisova S.N., Ilienkov L.I., Revyakina V.A., Tarasova O.V., Chernyak O.O.
The metabolic activity of the enteric microflora and the pattern of sensitization in different types of feeding in healthy infants

INFECTIOUS DISEASES

143 Kharinova L.A., Israfilova O.E.
Principles of etiopathogenetic therapy for acute respiratory viral infections in frequently ill children

EXCHANGE OF EXPERIENCE

149 Korsunsky A.A., Rozinov V.M., Lazarev V.V., Gatkin E.Ya.
Contemporary organizational forms of interaction between the departments of medical universities and urban hospitals

HISTORY OF PEDIATRICS

152 Levanovich V.V., Savenkova N.D.
Distinguished scientist of Russian Pediatrics M.S. Maslov (on the occasion of his 130th birthday anniversary)

156 Shmonin L.F.
The Pediatric Faculty of the Yaroslavl State Medical University (on the occasion of the 45th anniversary of its foundation)

МАТЕРИАЛЫ XII РОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ В ПРИ- ВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

Николаева И.В., Царегородцев А.Д.

Коклюш: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики

*Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Мустафин И.Г.,
Бойчук С.В., Сатрутдинов М.А., Андреева А.А.,
Любин С.А., Агапова И.В.*

Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н.

Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе

Волгина С.Я., Асанов А.Ю., Соколов А.А.

Современные аспекты диагностики, лечения и наблюдения детей с галактоземией I типа

*Булатов В.П., Камалова А.А., Шакирова А.Р.,
Созинова А.А.*

Современные рекомендации по ведению детей с функциональным запором

Садыхова Д.И., Сергеева Е.В., Афлятумова Г.Н.

Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков

Даминова М.А., Сафина А.И., Копорулина М.О.

Новые ранние неинвазивные биомаркеры острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях

Софронов В.В., Волошин А.В., Маврина Е.В., Вафина Р.Р.
Содержание микроэлементов (цинк, хром, стронций) в эритроцитах и плазме крови недоношенных новорожденных и их матерей

*Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Кравцова О.А.,
Нуриева З.Р.*

Ассоциация полиморфизмов генов *TRPV6*, *CLDN16*, *SLC26A6* с риском развития нефролитиаза, нефрокальциноза при гиперкальциурии у детей

Волгина С.Я., Фаткуллина Р.Г., Глинская Е.С.

Галактоземия у детей — редкое наблюдение в практике педиатра

PROCEEDINGS OF THE 12TH RUSSIAN CONFER- ENCE ON PEDIATRICS AND PEDIATRIC SURGERY IN THE VOLGA FEDERAL DISTRICT

Nikolaeva I.V., Tsaregorodtsev A.D.

Pertussis: Topical issues of epidemiology, diagnosis, and prevention

*Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Mustafin I.G.,
Boichuk S.V., Satrutdinov M.A., Andreeva A.A.,
Lyubin S.A., Agapova I.V.*

Specific features of immunity in neonatal infants with localized and generalized bacterial infections

Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Dzhaifarova A.N.

Disseminated herpesvirus infections in children at the present stage

Volgina S.Ya., Asanov A.Yu., Sokolov A.A.

Current aspects of the diagnosis, treatment, and follow-up of children with type I galactosemia

*Bulatov V.P., Kamalova A.A., Shakirova A.R.,
Sozinova A.A.*

Current guidelines for management of children with functional constipation

Sadykova D.I., Sergeeva E.V., Aflyatunova G.N.

Vasoactive mediators of endothelial dysfunction in children and teenagers with hypertension

Daminova M.A., Safina A.I., Koporulina M.O.

New early non-invasive biomarkers for acute kidney injury in critically ill full-term neonatal infants

Soifronov V.V., Voloshin A.V., Mavrina E.V., Vafina R.R.
Levels of trace elements (zinc, chromium, strontium) in the red blood cells and plasma of premature infants and their mothers

*Maltsev S.V., Mikhailova T.V., Kravtsova O.A.,
Nurieva Z.R.*

Association of *TRPV6*, *CLDN16*, and *SLC26A6* gene polymorphisms with the risk of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children with hypercalciuria

Volgina S.Ya., Fatkullina R.G., Glinskaya E.S.

Galactosemia: a rare case in pediatric practice

Задержки раннего нервно-психического развития: подходы к диагностике

Н.Н. Заваденко

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Delays in early neuropsychic development: Approaches to diagnosis

N.N. Zavadenko

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Популяционная частота задержек нервно-психического развития у детей раннего возраста оценивается примерно в 10%, общей интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) — в 1–3%. Задержка развития определяется как существенное отставание по сравнению с нормативными показателями в любой из основных сфер: двигательной, коммуникативной, когнитивной, адаптивно-поведенческой, социально-эмоциональной. Общая (глобальная) задержка развития характеризуется значительным отставанием по двум или более сферам. Применение современных диагностических методов, в частности шкал Бейли или Гриффитса, позволяет давать объективную количественную оценку как общего развития ребенка, так и показателей по отдельным сферам. На этапе предварительного обследования целесообразно проводить Денверский скрининговый тест уровня развития, который может использоваться непосредственно в кабинете врача. Причинами общей задержки развития/интеллектуальной недостаточности у детей могут быть: перинатальная патология ЦНС; пороки развития мозга; внутриутробные инфекции; внутриутробные интоксикации; психоневрологические заболевания с ранним началом (нейроинфекции, травмы ЦНС, эпилепсии, расстройства аутистического спектра и др.); врожденный гипотиреоз; генетические заболевания. Среди всех генетических причин общей задержки развития/интеллектуальной недостаточности 25–30% составляют хромосомные аномалии, 10% — моногенные болезни (болезни обмена веществ, нейроэктодермальные синдромы, заболевания с преимущественным поражением серого или белого вещества головного мозга). Рассматриваются диагностические возможности современных генетических методов.

Ключевые слова: дети, задержки раннего нервно-психического развития, общая интеллектуальная недостаточность, диагноз, эпилепсия, расстройства аутистического спектра, наследственные заболевания.

The population frequency of neuropsychic developmental delays in infants is estimated at nearly 10%; that of global intellectual disability (mental retardation) is at 1–3%. Delayed development is defined as a substantial retardation as compared to the standard indicators in any of the basic spheres: motor, communicative, cognitive, adaptive-behavioral, and socioemotional ones. Global developmental delay is characterized by a significant lag in two or more spheres. The use of current diagnostic techniques, such as the Bayley or Griffiths scales, can provide an objective quantitative assessment of both an infant's overall development and indicators in individual spheres. At the preliminary examination stage, it is expedient to carry out a Denver developmental screening test that may be directly used in a doctor's consulting room. The causes of global developmental delay/intellectual disability in infants may be perinatal central nervous system (CNS) lesions; brain malformations; intrauterine infections; intrauterine intoxications; early-onset psychoneurological diseases (neuroinfections, CNS injuries, epilepsies, autism spectrum disorders, etc.); congenital hypothyroidism; genetic diseases. Among all genetic causes of global developmental delay/intellectual disability, there are chromosomal anomalies (25–30%), monogenic diseases (metabolic diseases, neuroectodermal syndromes, diseases with predominant grey and white matter involvement). The diagnostic possibilities of current genetic methods are considered.

Key words: infants; delays in early neuropsychic development; global intellectual disability; diagnosis; epilepsy; autism spectrum disorders; hereditary diseases.

Дети раннего возраста с нарушениями развития составляют значительную часть пациентов педиатра и детского невролога. Популяционная частота задержек нервно-психического развития у детей раннего возраста оценивается примерно в 10% [1, 2]. В большинстве случаев — это легкие и среднетяжелые формы.

Задержка развития определяется как существенное отставание по сравнению с нормативными показателями в любой из основных сфер: двигательной, коммуникативной, когнитивной, адаптивно-поведенческой, социально-эмоциональной. При этом двигательное (физическое) развитие подразумевает

формирование моторных навыков, координации работы разных групп мышц, мышечной силы, выносливости, гибкости, выполнения последовательности движений. Коммуникативное развитие — становление экспрессивных и рецептивных навыков общения, включая устную и письменную речь, язык жестов. Когнитивное (познавательное) развитие — формирование высших психических функций, интеллектуальных способностей и навыков, необходимых для успешного обучения, а также умения в нужные моменты применять усвоенную информацию и принимать решения. Социально-эмоциональное развитие включает общение и взаимодействие с окружающими, умение формировать и поддерживать взаимоотношения с другими людьми, понимание социального и эмоционального значения межличностных контактов, умение вести себя в различных социальных ситуациях. Адаптивное поведение — спо-

© Н.Н. Заваденко, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:6–13

Адрес для корреспонденции: Заваденко Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

способность приспосабливаться к окружающим условиям и проявлять при этом самостоятельность, включая самообслуживание (прием пищи, одевание и др.), выполнение дел и заданий, применение технических устройств; заботиться о себе и окружающих.

Применение современных диагностических методов, в частности шкал Бейли [3] или Гриффитс [4, 5], позволяет давать объективную количественную оценку как общего развития ребенка, так и показателей по отдельным сферам (в виде оценок по шкалам). Шкалы Бейли (3-я версия) разработаны для детей в возрасте 1–42 мес, два варианта методики Гриффитс – для детей первых 2 лет жизни [4] и 2–8 лет [5]. На этапе предварительного обследования целесообразно проводить Денверский скрининговый тест уровня развития (Denver Developmental Screening Test, DDST), который считается информативным и надежным методом оценки развития, может использоваться непосредственно в кабинете врача [6, 7]. Он обеспечивает быструю оценку четырех аспектов развития у детей с 1-го года жизни до 6 лет: двигательных навыков (крупные локомоции), речи, мелкой моторики и праксиса, личностно-социального (навыков общения и самообслуживания). На специальной карте для каждого навыка обозначен возрастной интервал, когда его осваивают 25, 50, 75 и 90% детей. Дополнительные данные могут быть получены при использовании других психометрических тестов, но DDST в сочетании с неврологическим осмотром дает необходимую информацию перед тем, как проводить дальнейшие диагностические исследования.

Следует отметить, что нарушения развития по каждой из основных сфер могут доминировать уже на ранних клинических стадиях различных заболеваний, что необходимо учитывать с целью их ранней диагностики. Так, при детских церебральных параличах (ДЦП) в первую очередь страдает двигательное развитие, при интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) – когнитивное, дисфазии (алалии) – коммуникативное, расстройствах аутистического спектра – социально-эмоциональное, расстройствах обучения и синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) – когнитивное.

Однако у детей с различными формами психоневрологических нарушений нередко отмечается от-

ставание в развитии по нескольким сферам, что может быть обусловлено, с одной стороны, степенью и обширностью поражения ЦНС (в результате чего при ДЦП, например, может значительно нарушаться развитие когнитивных функций и речи), а с другой – взаимосвязью формирования разных сфер индивидуального развития. В качестве примера приведем собственные данные обследования 120 пациентов (89 мальчиков и 31 девочки) в возрасте от 3 до 4,5 лет с дисфазией развития (алалией) [8] с помощью методики DP-3 (Developmental Profile 3) [9].

Дисфазия развития (алалия) относится к тяжелым расстройствам речи у детей и рассматривается как ее системное недоразвитие в результате поражения корковых речевых зон в доречевом периоде. Шкалы DP-3 [9] предназначены для оценки особенностей развития ребенка по пяти сферам: 1) двигательные навыки; 2) адаптивное поведение; 3) социально-эмоциональная сфера; 4) познавательная сфера; 5) речь и коммуникативные способности. Применялась форма для структурированного опроса, проводимого специалистом с родителями. У детей с дисфазией обнаружено отставание от нормальных показателей не только в развитии речи, но и в формировании двигательных навыков, адаптивного поведения, социально-эмоциональной и познавательной сфер. В табл. 1 представлены результаты обследования, показывающие, на какой возрастной интервал имелось отставание от нормальных показателей в трех группах детей с дисфазией развития, разделенных по возрасту: 1-я – от 3 лет 0 мес до 3 лет 5 мес; 2-я – от 3 лет 6 мес до 3 лет 11 мес; 3-я – от 4 лет 0 мес до 4 лет 5 мес.

Закономерным представляется то, что наиболее значительным было отставание в формировании речи и коммуникативных способностей, но, кроме того, степень данного отставания увеличивалась – от $17,3 \pm 0,4$ мес в 1-й группе до $21,2 \pm 0,8$ мес во 2-й и $27,3 \pm 0,5$ мес в 3-й группе. Наряду с увеличением выраженности отличий от здоровых сверстников в речевом развитии, отставание во всех остальных сферах не только сохранялось, но и становилось более значительным с каждым полугодовым возрастным периодом (см. табл. 1). Это свидетельствует, с одной стороны, о значительном влиянии речи на другие сферы

Таблица 1. Отставание показателей развития (в мес, $M \pm m$) в трех возрастных группах детей с дисфазией

Группа пациентов (возраст)	Двигательные навыки	Адаптивное поведение	Социально-эмоциональная сфера	Познавательная сфера	Речь и коммуникация
От 3 лет 0 мес до 3 лет 5 мес ($n=73$)	$6,7 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,3$	$17,3 \pm 0,4$
Дети с дисфазией от 3 лет 6 мес до 3 лет 11 мес ($n=25$)	$12,2 \pm 0,5^*$	$8,2 \pm 0,4^*$	$10,4 \pm 0,6^*$	$11,8 \pm 0,5^*$	$21,2 \pm 0,8^*$
Дети с дисфазией от 4 лет 0 мес до 4 лет 5 мес ($n=22$)	$17,2 \pm 0,4^*$	$13,6 \pm 0,5^*$	$14,9 \pm 0,5^*$	$18,0 \pm 0,4^*$	$27,3 \pm 0,5^*$

Примечание. * – Достоверность различий с предыдущей возрастной группой: $p < 0,001$.

развития ребенка, а с другой — о тесной взаимосвязи и неразрывности различных аспектов индивидуального развития. Поэтому важное значение имеют ранняя диагностика отставания в развитии речи у детей и последующая многонаправленная коррекция имеющихся нарушений.

Поскольку понятие «задержка развития» означает, что у ребенка наблюдается отставание от возрастных нормативов, то в некоторых случаях данный термин также используется по отношению к пациентам с общей интеллектуальной недостаточностью (умственной отсталостью). Ее распространенность среди детей и подростков составляет 1–3% [1, 10, 11].

По отношению к группе пациентов раннего возраста (до достижения 6 лет) в международной литературе и в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации, издании V (DSM-V) [12], применяется термин «общая задержка развития» (global developmental delay). Общая задержка развития характеризуется значительным отставанием по двум или более сферам. У этих детей отмечаются нарушения зрения, слуха, речи, моторики, логического мышления, социально-эмоционального и адаптивного поведения. Когда пациенты становятся старше, многим из них устанавливается диагноз общей интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) [10, 11]. В тех случаях, когда задержка развития отмечается лишь в одной сфере, диагноз общей задержки развития не ставится. Таким образом, эта формулировка предваряет диагноз умственной отсталости у пациентов раннего возраста (до 5 лет включительно), у которых может быть затруднена точная оценка общего интеллектуального показателя (IQ).

По МКБ-10 [13] в зависимости от значений общего интеллектуального показателя (IQ), чаще всего определяемого по методу Д. Векслера [14], разграничивается несколько уровней умственной отсталости:

- F70 — легкая: IQ=69–50;
- F71 — умеренная: IQ=49–35;
- F72 — тяжелая: IQ=34–20;
- F73 — глубокая: IQ=ниже 20.

Отечественными специалистами широко применяется термин «задержка психического развития», введенный в 1960-е годы Г.Е. Сухаревой для обозначения пограничных нарушений интеллектуального развития [15]. Задержка психического развития — вариант психического дизонтогенеза, к которому относятся различные по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и особенностям динамики состояния легкой интеллектуальной недостаточности, занимающие промежуточное положение между интеллектуальной нормой и умственной отсталостью и имеющие тенденцию к положительной динамике при хорошо организованной реабилитационной работе [15]. М.Ш. Вроно [16] выделил следующие клинические

признаки, характерные для всех форм задержки психического развития: 1) запаздывание развития основных психофизических функций (моторики, речи, социального поведения); 2) эмоциональная незрелость; 3) неравномерность развития отдельных психических функций; 4) функциональный, обратимый характер нарушений. Наиболее полная клиническая классификация форм задержки психического развития была предложена В.В. Ковалевым [17]:

1. Дизонтогенетические формы задержки психического развития:

- при психическом инфантилизме;
- при отставании в развитии отдельных компонентов психической деятельности: задержках развития речи, отставании развития психомоторики, школьных навыков.

2. Энцефалопатические формы задержки психического развития:

- церебральные синдромы с запаздыванием развития школьных навыков;
- психоорганические синдромы с нарушением высших психических функций;
- пограничная интеллектуальная недостаточность при ДЦП;
- интеллектуальная недостаточность при алалии.

3. Задержка психического развития вторичного характера при сенсорных дефектах:

- при врожденной или рано приобретенной глухоте и тугоухости;
- при слепоте, возникшей в раннем детстве.

Задержка психического развития, связанная с ранней социальной депривацией (дефектами воспитания и дефицитом информации с раннего детства — «педагогической запущенностью»).

В.В. Ковалев [17] отмечал, что состояния, относимые к задержке психического развития, являются составной частью более широкого понятия «пограничная интеллектуальная недостаточность».

В отношении задержки раннего развития и задержки психического развития представляется наиболее правомерным, как для случаев «общей задержки развития» по DSM-V [12], использовать указанные термины и диагностические формулировки применительно к пациентам раннего и дошкольного возраста. В дальнейшем на основании результатов обследования, включая оценку показателей развития ребенка с помощью современных информативных методов, диагноз должен быть уточнен. При отсутствии признаков общей интеллектуальной недостаточности обычно диагностируется один или сочетание из нескольких вариантов «минимальных мозговых дисфункций». В частности, в разделе F8 «Нарушения психологического развития» МКБ-10 [13] представлены рубрики F80 — расстройства развития речи, F81 — расстройства развития школьных навыков, F82 — расстройства развития двигательных функций (диспраксия развития). Раздел F9 «Поведенческие

и эмоциональные расстройства детского и подросткового возраста» содержит рубрику F90 — гиперкинетические расстройства (или синдром дефицита внимания и гиперактивности — СДВГ).

У ряда детей с задержкой раннего развития в результате динамического наблюдения устанавливается диагноз одного из вариантов расстройств аутистического спектра, которые представляют собой группу комплексных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к социальному взаимодействию, общению, стереотипностью поведения [18]. Для больных также характерны фобии, возбуждение, нарушения пищевого поведения и другие неспецифические симптомы. Спектр неврологических нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра довольно широк и может включать следующие проявления: замедленное и дисгармоничное раннее психомоторное развитие; особенности сенсорного восприятия/обработки; ригидность и монотонность двигательных и психических реакций; двигательная расторможенность и повышенная возбудимость; двигательные стереотипии; нарушения координации движений; нарушения формирования праксиса (диспраксия); нарушения экспрессивных двигательных навыков; расстройства развития речи и нарушения артикуляции; тики; эпилепсия. При этом расстройства аутистического спектра являются гетерогенной группой заболеваний с различной этиологией и патогенетическими механизмами. Кроме того, аутистическое поведение может наблюдаться у детей с некоторыми наследственными заболеваниями, например, синдромом ломки X-хромосомы (Fra-X) и туберозным склерозом.

Выраженное отставание в развитии характерно для детей с эпилептическими энцефалопатиями, дебютирующими в неонатальном, младенческом или раннем детском возрасте [19]. К ним относятся: тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве), ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с «супрессивно-взрывными» изменениями на электроэнцефлограмме — ЭЭГ), злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (синдром Коппола—Дюлака), синдром Веста, синдром Леннокса—Гасто, синдром Ландау—Клеффнера, эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом во время медленного сна. Эпилептические энцефалопатии — тяжелые поражения головного мозга, которые проявляются: 1) пароксизмальной, часто продолжительной и разрушительной, эпилептиформной активностью на ЭЭГ; 2) эпилептическими приступами — как правило, полиморфными и резистентными к терапии; 3) стойким когнитивным, поведенческим и неврологическим дефицитом [19]. Предполагается, что разрушительная эпилептическая активность

в период созревания головного мозга является ведущей причиной прогрессирующего когнитивного ухудшения или регресса. Эта возрастзависимая эпилептогенная реакция присуща именно незрелому мозгу, ее характер и выраженность в значительной степени зависят от стадии созревания во время дебюта. В неонатальном периоде нарушения на ЭЭГ чаще представлены паттерном «вспышка—подавление», в младенческом — гипсаритмией, в раннем детском возрасте — медленными генерализованными разрядами пик—волна. Таким образом, с возрастом происходит эволюция эпилептиформных признаков и картины приступов. Для эпилептических энцефалопатий характерно ослабление или прекращение прогрессирования в пубертатном возрасте, но при этом часто сохраняется значительный резидуальный нейроккогнитивный дефицит [19].

С другой стороны, обсуждается вопрос о роли субклинической эпилептиформной активности на ЭЭГ в генезе отставания раннего нервно-психического развития. Так, по данным литературы, встречаемость субклинических эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей с аутизмом без эпилептических приступов варьирует в широком диапазоне — от 6 до 61%, при этом самые низкие показатели выявлены при выполнении рутинной ЭЭГ, а наиболее высокие — при выполнении 24-часового амбулаторного ЭЭГ-мониторинга [20]. При проведенном нами обследовании 65 пациентов в возрасте 3—5 лет с дисфазией развития субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ была обнаружена у 8 (12,3%) и у всех пациентов носила субклинический характер. Из них у 3 (4,6%) детей она проявлялась в виде так называемых «доброкачественных эпилептиформных разрядов детства» (ДЭРД), у 5 (7,7%) — эпилептиформных разрядов низкого индекса [21]. В ряде исследований также уделялось внимание выявлению у пациентов с дисфазией развития эпилептиформных изменений на ЭЭГ, в том числе ДЭРД [22—24]. На эти исследования повлияла концепция врожденного нарушения созревания головного мозга, разработанная Н. Doose [25]. Согласно указанной концепции, у некоторых пациентов имеется генетически детерминированное нарушение созревания головного мозга во внутриутробном периоде, которое является причиной комплекса патологических состояний: эпилептических приступов, паттернов по типу ДЭРД на ЭЭГ и нарушений развития, в частности, дисфазии и аутистических расстройств [25]. Появление на ЭЭГ эпилептиформной активности по типу ДЭРД наблюдается, как правило, в возрастном периоде от 3 до 6 лет, что привлекает внимание к уточнению ее возможной взаимосвязи с нарушениями развития, в том числе речевого. Между тем в большинстве случаев наблюдается регресс паттернов ДЭРД во время взросления ребенка с их исчезновением после достижения пубертатного периода.

Остановимся подробнее на **принципах обследования пациентов с общей задержкой развития и общей интеллектуальной недостаточностью (умственной отсталостью)**. В этих случаях особенно важна постановка этиологического диагноза, на основании которого будут решаться вопросы выбора терапевтической тактики, а также консультирования семьи с определением риска повторного рождения больного ребенка. Кроме того, для родителей выяснение причины заболевания у ребенка и беседа по этому поводу со специалистом станут этапом адаптации к трудной ситуации в семье, что принесет им определенное психологическое облегчение.

Причинами общей задержки развития/интеллектуальной недостаточности у детей, по данным литературы [1, 2, 6, 7, 10, 11], могут быть:

- Перинатальная патология ЦНС.
- Пороки развития мозга.
- Внутриутробные инфекции (ВИЧ-инфекция, врожденный сифилис, врожденный лимфоцитарный хориоменингит, цитомегаловирусная инфекция, краснуха, токсоплазмоз).
- Внутриутробные интоксикации (алкоголь, наркотические вещества, свинец и др.).
- Психоневрологические заболевания с ранним началом (нейроинфекции, травмы ЦНС, эпилепсии, расстройства аутистического спектра и др.).
- Врожденный гипотиреоз.
- Генетические заболевания.

Ранние нарушения психомоторного развития чаще всего связываются с перенесенным перинаталь-

Таблица 2. Моногенные заболевания, приводящие к общей задержке развития/ интеллектуальной недостаточности

Группа заболеваний	Форма моногенных заболеваний
Нарушения обмена аминокислот	*Фенилкетонурия *Некетотическая гиперглицинемия Гомоцистинурия *Лейциноз (болезнь кленового сиропа) *Дефицит серина *Тирозинемия типы 2 и 3 *Дефицит орнитинтранслоказы (синдром гиперорнитинемии, гомоциструлинурии)
Нарушения обмена (дефицит) креатина	*Дефицит гуанидинацетат метилтрансферазы *Дефицит аргинин:глицин аминотрансферазы *Дефект переносчика креатина
Нарушения транспорта/обмена глюкозы	*Дефицит переносчика глюкозы GLUT1 *Синдром врожденного гиперинсулинизма
Дефицит витаминов/кофакторов	*Дефицит биотинидазы (множественный дефицит карбоксилаз) *Церебральный дефицит фолатов (недостаточность α -рецепторов) Синдром врожденной мальабсорбции кобаламина *Дефицит молибденового кофактора типа А и сульфитоксидазы/ксантиндегидрогеназы/альдегидоксидазы *Пиридоксинзависимая эпилепсия *Энцефалопатия, чувствительная к тиамину
Нарушения обмена металлов	*Болезнь Менкеса, трихополиодистрофия (дефект транспорта меди) *Болезнь Вильсона—Коновалова (дефект транспорта меди) Ацерулоплазмиемия (дефект обмена железа)
Лизосомные болезни накопления	*Ганглиозидозы *GM1-ганглиозидоз *GM2-ганглиозидозы (болезнь Тея—Сакса, болезнь Сандхофф) Болезнь Гоше, типы 2 и 3 (глюкозилцерамидлипидоз) *Глободно-клеточная лейкодистрофия (болезнь Краббе) Дефекты деградации гликопротеинов Аспартилгликозаминурия Сиалидоз Маннозидоз I-клеточная болезнь (Муколипидоз II) Мукополисахаридозы Тип 1 (синдром Гурлер) Тип 2 (синдром Хантера) Тип 3 (синдром Санфилиппо) Тип 7 (синдром Слая) *Болезнь Ниманна—Пика (сфингомиелинлипидоз) Тип А *Тип С Дефицит сульфатазы Метахроматическая лейкодистрофия (сульфатидлипидоз) Множественный сульфатазный дефицит

Таблица 2. Окончание

Митохондриальные болезни	*Дефицит коэнзима Q₁₀ *Подострая некротизирующая энцефаломиопатия (синдром Лея) *Синдром MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактоацидоз, инсульты) *Синдром MERRF (миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами) *Синдром Альперса–Гуттенлохера (прогрессирующая нейрональная дегенерация с поражением печени)
Нейрокожные синдромы	*Туберозный склероз *Нейрофиброматоз *Синдром Чедиака–Хигаси
Другие заболевания с преимущественным поражением серого вещества головного мозга	*Нейрональный цероидлипофусциноз *Тип 1, (ранняя детская форма, болезнь Сантавуори–Халтиа) *Тип 2 (поздняя детская форма, болезнь Янского–Бильшовского) *Тип 3 (юношеская форма, болезнь Вогта–Шпейлмейера) - Инфантильная нейроаксональная дистрофия *Синдром Леша–Найхана *Синдром Ретта *Пигментная ксеродерма - Болезнь Гентингтона (форма Вестфалья)
Другие заболевания с преимущественным поражением белого вещества головного мозга	*Болезнь Александра *Дефицит аспартатацетилазы (болезнь Канавана) - Галактоземия: дефицит трансферазы *Адренолейкодистрофия *Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера - Церебросухожильный ксантоматоз

Примечание. * – обозначены заболевания, сопровождающиеся эпилепсией.

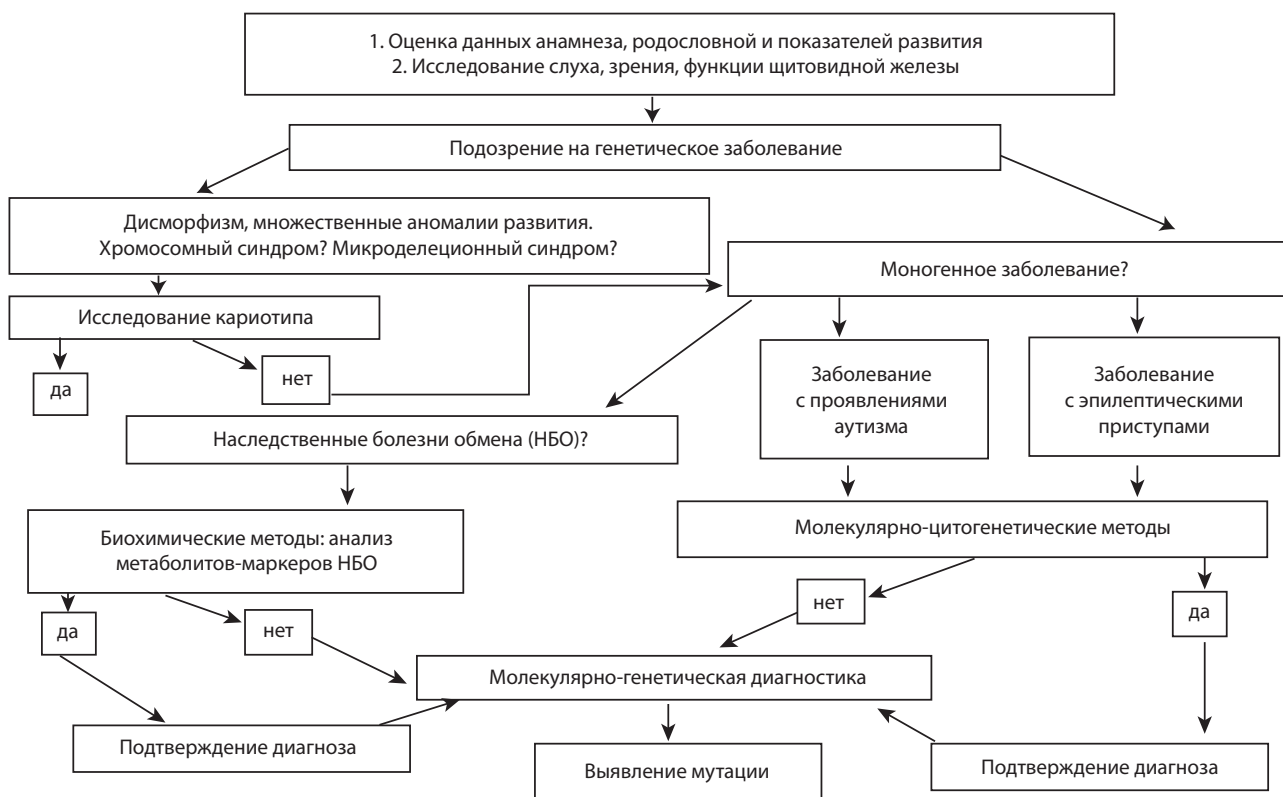


Рисунок. Алгоритм обследования для выявления генетических причин общей задержки развития/интеллектуальной недостаточности у детей.

ным поражением ЦНС и его последствиями (резидуальными явлениями). При этом многие специалисты недостаточно учитывают значительный вклад генетических заболеваний, на долю которых, по современным данным, приходится не менее 40% в этиологии общей задержки развития/интеллектуальной недостаточности у детей [1, 11]. В результате происходит подмена диагноза генетического заболевания с дебютом в раннем возрасте. Пациентам не назначается патогенетическая терапия, которая разработана и применяется для целого ряда наследственных заболеваний, что приводит к неблагоприятным исходам. Кроме того, при отсутствии точного диагноза невозможно проведение медико-генетического консультирования семьи пробанда.

Среди всех генетических причин общей задержки развития/интеллектуальной недостаточности 25–30% составляют хромосомные аномалии [11], к которым относятся синдромы Дауна, «кошачьего крика» (моносомия 5p), синдром Эдвардса (трисомия 18), трисомия 10p, частичная моносомия 12p и др. В отдельную группу выделяются хромосомные микроделеционные синдромы: Вильямса, Смита–Магениса, Миллера–Дикера, Ангельмана, Прадера–Вилли и др. Следует отметить, что у детей с различными хромосомными нарушениями нередко манифестирует эпилепсия, а при некоторых синдромах она характеризуется тяжелым течением с проявлениями, близкими к картине эпилептических энцефалопатий (например, при синдромах Ангельмана, Миллера–Дикера, кольцевой хромосомы 20).

Десять процентов генетических причин общей задержки развития/интеллектуальной недостаточности у детей приходится на долю моногенных болезней, которые представлены наследственными болезнями обмена веществ (нарушения обмена аминокислот, креатина, глюкозы, металлов, дефицит витаминов/кофакторов, лизосомные болезни накопления, митохондриальные болезни), нейрокожными синдромами, наследственными заболеваниями с преимущественным поражением серого или белого вещества головного мозга (табл. 2).

Особую группу представляют генетические заболевания, которые сопровождаются проявлениями аутизма: синдром Фра-Х, синдром Ретта, туберозный склероз и др. Самым распространенным из них является синдром Фра-Х, который диагностируется примерно у 5% пациентов с общей задержкой развития/интеллектуальной недостаточностью.

В тех случаях, когда клиническая картина позволяет предполагать синдромальную форму общей задержки развития/интеллектуальной недостаточности при конкретном генетическом заболевании, с целью подтверждения или исключения диагноза применяются генетические методы: для хромосомных нарушений — классический цитогенетический анализ либо молекулярно-цитогенетические методы (FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*), для моногенных заболеваний — современные методы молекулярно-генетической диагностики (см. рисунок).

Современные генетические технологии позволяют в ходе одного исследования осуществлять диагностический поиск достаточно большого количества наиболее частых мутаций при определенной патологии. С этой целью применяются специальные диагностические панели. Если все перечисленные методы не подтвердили генетическую природу заболевания, возможно проведение полногеномного секвенирования. Верификация генетического заболевания, лежащего в основе общей задержки развития/интеллектуальной недостаточности у детей, имеет большое практическое значение: позволяет избежать дополнительных диагностических процедур, дать более точный прогноз течения заболевания, оптимизировать проводимое лечение и применить (если имеются) современные методы патогенетической терапии, а также решать вопросы медико-генетического консультирования и прогнозирования дальнейшего деторождения.

В заключение следует подчеркнуть необходимость мультидисциплинарного подхода на всех этапах проведения диагностики и оказания помощи пациентам с задержками раннего нервно-психического развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков П.В. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом—синдром—болезнь). М: Триада-X 2009; 430. (Novikov P.V. Semiotics of hereditary diseases in children (symptom—syndrome—disease). M: Triada-X 2009; 430).
2. Скоромец А.П., Крюкова И.А., Семичова И.Л. и др. Задержки психического развития у детей и принципы их коррекции. Лечащий врач 2011; 5: 53–57. (Skorometz A.P., Kryukova I.A., Semichova I.L. et al. Delays in mental development in children. Lechashiy Vrach 2011; 5: 53–57.)
3. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. Third edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 2006.
4. Luiz D.M., Barnard A., Knoesen N., Kotras N. The Griffiths Mental Development Scales Extended Revised (GMDS-ER): Technical Manual. Amersham, UK: ARICD 2004.
5. Luiz D., Barnard A., Knoesen N. et al. Griffiths Mental Development Scales — Extended Revised. Two to Eight Years. Administration Manual. Oxford: Hogrefe 2006.
6. Pina-Garza E.J. Fenichel's clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach. 7th ed. London: Elsevier Saunders, 2013; 396.
7. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. М: МЕДпресс-информ 2013; 370. (Palchik A.B. Lectures on Developmental Neurology. M: MEDpress-inform 2013; 370)
8. Заваденко Н.Н., Козлова Е.В. Оценка показателей развития у детей с дисфазией (алалией) и комплексная коррекция их нарушений. Доктор.ру/Неврология Психиатрия 2014; 6: 94: 12–16. (Zavadenko N.N., Kozlova E.V. Assessment of the developmental features in children with dysphasia).

- sia (alalia) and multimodal correction of their abnormalities. Doctor.ru / Nevrologiya Psikhatriya 2014; 6: 94: 12–16.)
9. *Alpern G.D.* Developmental Profile 3, DP-3 Manual. Western Psychological Services, Los Angeles 2009; 195.
10. *Michelson D.J., Shevell M.I., Sherr E.H. et al.*: Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2011; 77: 1629–1635.
11. *Moeschler J.B., Shevell M.* Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global and developmental delays. Pediatrics 2014; 134: 3: 903–918.
12. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V). American Psychiatric Association. Washington 2013; 947.
13. МКБ-10 — Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. Ст-Петербург: ВОЗ 1994; 208. (ICD-10 — The International Classification of Diseases. The Classification of Mental and Behavioral Disorders. Research and Diagnostic Criteria. St-Petersburg: WHO 1994; 208).
14. *Wechsler D.* The Wechsler intelligence scale for children. Fourth edition. London: Pearson Assessment 2004.
15. *Макаров И.В.* Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста. Ст-Петербург: Наука и Техника 2013; 416. (Makarov I.V. Clinical Psychiatry of Childhood and Adolescence. St-Petersburg: Nauka i Tekhnika 2013; 416.)
16. *Вроно М.Ш.* Задержки психического развития. В кн.: Руководство по психиатрии. Под ред. А.В. Снежневского. М: Медицина 1983; 2: 442–508. (Vrono M.Sh. Delays in mental development. In: Handbook on Psychiatry. Ed. A.V. Snezhnevskiy. M: Meditsina 1983; 2: 442–508.)
17. *Ковалев В.В., Кириченко Е.И.* Пограничные формы интеллектуальной недостаточности, в том числе задержки темпа психического развития. В кн.: Психиатрия детского возраста. Руководство для врачей. М: Медицина 1979; 519–546. (Kovalev V.V., Kirichenko E.I. Borderline forms of intellectual incompetency. In: Psychiatry of Childhood. Handbook for Physicians. M: Meditsina 1979; 519–546.)
18. *Симашкова Н.В.* Расстройства аутистического спектра. Научно-практическое руководство. М: Авторская Академия 2013; 264. (Simashkova N.V. Autism spectrum disorders. Scientific-practical guide. Moscow: Avtorskaya Academia 2013; 264.)
19. *Panayiotopoulos C.P.* A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London: Springer-Verlag 2010; 578.
20. *Chez G., Chang M., Krasne V. et al.* Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav 2006; 8: 267–271.
21. *Заваденко Н.Н., Козлова Е.В., Щедеркина И.О. и др.* Нарушения развития речи и эпилептиформная активность на ЭЭГ у детей. Журн неврол и психиат 2014; 114: 4: 2: 11–17. (Zavadenko N.N., Kozlova E.V., Shchederkina I.O. et al. Developmental dysphasia and epileptiform EEG activity in children. Zhurn Nevrol i Psychiat 2014; 114: 4: 2: 11–17.)
22. *Tuchman R.F., Rapin I., Shinnar S.* Autistic and dysphasic children II: Epilepsy. Pediatrics 1991; 88: 1219–1225.
23. *Picard A., Cheliout-Heraut F., Bouskraoui M. et al.* Sleep EEG and developmental dysphasia. Dev Med Child Neurol 1998; 40: 595–599.
24. *Neuschlova L., Šterbova K., Žackova J., Komarek V.* Epileptiform activity in children with developmental dysphasia: quantification of discharges in overnight sleep video-EEG. Epileptic Disord 2007; 9: 1: 28–35.
25. *Doose H.* EEG in Childhood Epilepsy. Initial Presentation and Long-term Follow-up. London: John Libby Eurotext, 2003; 413.

Поступила 19.08.15

Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей

С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий

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

Current possibilities of functional diagnosis of external respiration in children

S.E. Tsyplenkova, Yu.L. Mizernitskiy

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Представлены современные методики оценки функции внешнего дыхания у детей, в том числе младшего возраста. Особое внимание уделено высокоточной ультразвуковой спирометрии, оценке статических легочных объемов и индекса неравномерности вентиляции методом вымывания азота кислородом; оценке параметров спокойного дыхания у детей раннего возраста (импульсная осциллометрия, метод прерывания воздушного потока, бронхофонография), а также изучению биомаркеров состояния респираторного тракта (газоаналитические методики с фракционным определением оксида азота, оксида углерода, анализ конденсата выдыхаемого воздуха и состава индуцированной мокроты).

Ключевые слова: дети, функциональная диагностика, внешнее дыхание, мониторинг, биомаркеры воспаления дыхательных путей.

The paper describes current methods for evaluating external respiratory function in children, including younger ones. Particular attention is given to high-precision ultrasonic spirometry, the estimation of static lung volumes and ventilation irregularity index by nitrogen leaching with oxygen; that of quiet breathing parameters in infants (impulse oscillometry; airflow interruption technique, bronchophonography), and the study of biomarkers for respiratory tract infections (gas analytical methods with fractional determination of nitric oxide and carbon monoxide, analysis of exhaled breath condensate and composition of induced sputum).

Key words: children, functional diagnosis, external respiration, monitoring, biomarkers of respiratory tract inflammation.

Современная педиатрическая пульмонология стремится не только своевременно диагностировать заболевания легких у детей разного возраста, но и качественно мониторировать эффективность проводимого лечения для профилактики обострений и предупреждения прогрессирования заболевания. Этим объясняется обновившийся и все расширяющийся арсенал диагностических методик для динамической оценки функционального состояния респираторного тракта у детей.

Традиционные методы оценки внешнего дыхания у детей. С этой целью у пациентов старше 4 лет широко используются пневмотахометрия, спирометрия, а также различные тесты на выявление бронхиальной гиперреактивности (чаще всего — с дозированной физической нагрузкой, реже — с метахолином, гистамином, ингаляциями сухого и холодного воздуха, аллергенов) и бронхолитические пробы для выявления обратимости вентиляционных нарушений [1–3]. Данные методики хорошо стандартизированы, высоковоспроизводимы, но требуют хорошей кооперации с пациентом для правильного выполнения ды-

хательных маневров, что ограничивается возрастом обследуемых детей. С появлением ультразвуковых (УЗ) технологий стало возможным проведение высокоточной спирометрии без калибровки прибора и с минимальным риском инфицирования пациентов. Особенностью УЗ-спирометров является наличие специального УЗ-датчика (типа True Flow, ndd®, Швеция), измеряющего время прохождения УЗ-сигнала между двумя УЗ-сенсорами, расположенными по диагонали к пути прохождения потока газа (в частности, такой принцип работы используется в приборе Easy OneProLab (ndd®, Швеция)).

Традиционно определение статических легочных объемов у детей проводится методом бодиплетизмографии, позволяющим вычислить общую емкость легких и их структуру, а также — величину бронхиального сопротивления. Данный метод исследования особенно важен для пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Для этой категории детей важно проводить оценку диффузионной способности легких с помощью ингаляции специального тест-газа и сопоставлять ее с результатами пульсоксиметрии и оценки газового состава крови для получения более целостного представления о генезе выявленных нарушений. Для этих же целей вышеупомянутый УЗ-прибор Easy OneProLab снабжен сенсором, определяющим молярную массу газа, что позволяет, используя метод вымывания азота кислородом при многократном дыхании (так называемый «wash-out-test»), вычислить истинные значения статических легочных

© С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5: 14–20

Адрес для корреспонденции: Цыпленкова Светлана Эвальдовна — к.м.н., в.н.с. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. тем же отделом

объемов с расчетом функциональной остаточной емкости и индекса неоднородности вентиляции, а наличие инфракрасного датчика позволяет провести простое и быстрое измерение диффузионной способности легких по оксиду углерода. Следует отметить, что данные методики требуют дорогостоящего оборудования, довольно трудоемки и применимы преимущественно у детей старше 7 лет [2, 3].

В настоящее время при длительной базисной терапии как для врача, так и для пациента исключительно важны общедоступные способы индивидуального мониторинга эффективности назначенного лечения. Так, для объективной оценки состояния и своевременной коррекции терапии у детей с бронхиальной астмой все более широкое распространение приобретает метод динамического анкетирования [4]. В нашей клинике накоплен практический опыт по использованию теста по контролю астмы — АСТ-теста (от англ. *Asthma Control Test*) как для детей младшего возраста, так и для подростков. Этот простой и весьма наглядный способ мониторинга течения бронхиальной астмы направлен на повышение качества противоастматической терапии. Наблюдения показали, что проведение АСТ-теста в кооперации с пациентами и их родителями не только позволяет индивидуально и критично подойти к оценке состояния больного, но и значительно повышает дисциплинированность пациентов в соблюдении предписанной терапии (так называемая комплаентность).

Не менее значимым инструментом динамического контроля бронхиальной астмы у детей является пикфлоуметрия [5, 6]. Стойкое снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и/или увеличение суточного разброса показателей (снижение утреннего значения относительно вечернего более чем на 20%) весьма информативно для диагностики бронхиальной обструкции в ходе мониторинга состояния больного. Высокая вариабельность ПСВ — объективный критерий тяжести и нестабильности состояния при бронхиальной астме, коррелирующий с гиперреактивностью дыхательных путей. График ПСВ позволяет врачу на основании суточных колебаний этого показателя контролировать эффективность проводимой терапии и своевременно вносить в нее коррективы. Обычно пикфлоуметрия становится возможной у детей старше 5 лет. Ориентировочные нормы показателей ПСВ в зависимости от роста, возраста и пола приведены в специальных таблицах-номограммах [6]. В качестве индивидуальной нормы рекомендовано принимать усредненное наилучшее значение ПСВ для данного пациента в периоде ремиссии заболевания (при хорошем самочувствии). Наиболее информативно измерение утренних и вечерних показателей ПСВ, а в случаях приема бронхолитических препаратов — до и после их применения. Чтобы помочь пациенту ориентироваться в оценке течения бронхиальной астмы, разработана методика регистрации данных

пикфлоуметрии с использованием принципа «светофора»; соответственно на графике пациента зеленым цветом обозначаются границы нормальных значений ПСВ (более 80% от должного), желтым — в пределах 60–80% от должного ПСВ и красным — менее 60%. Переход показателей ПСВ в «желтую» зону указывает на начинающееся обострение бронхиальной астмы и необходимость приема препаратов в соответствии с индивидуальным планом лечения; переход значений ПСВ в «красную» зону — сигнал для приема препаратов экстренной помощи и незамедлительного обращения к врачу [4, 5].

Практический интерес представляет проведение пикфлоуметрической оценки вариабельности проходимости дыхательных путей с помощью метода «парных кривых» у пациентов с бронхиальной астмой, длительно получающих лечение комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [7]. Установлено, что стойкое (не менее 1 мес) отсутствие обратимости бронхообструкции при нормальных исходных параметрах ПСВ позволяет безопасно отказаться от дальнейшей бронхолитической терапии и перейти на монотерапию ИГКС без потери контроля над заболеванием; в то же время постоянно положительный бронходилатационный тест, независимо от исходного состояния бронхиальной проходимости, является показанием для продолжения приема комбинированных ИГКС.

В настоящее время все более широкое распространение приобретают электронные пикфлоуметры с большим объемом памяти и встроенным мини-компьютером, контролирующим состояние пациента и сигнализирующим о необходимости терапевтических вмешательств. В некоторых устройствах предусмотрена дистанционная передача данных от пациента к врачу для своевременной коррекции терапии.

Методики исследования спокойного дыхания. Высокая распространенность заболеваний бронхолегочной системы у детей раннего возраста делает востребованным развитие методик исследования спокойного дыхания у маленьких пациентов. К неинвазивным методикам, позволяющим определить сопротивление дыхательных путей при спокойном дыхании, относятся метод импульсной осциллометрии и метод прерывания воздушного потока (Rint).

В основу метода импульсной осциллометрии положена так называемая техника форсированных осцилляций, в основе которой — оценка соотношения между волнами давления (например, звуковыми), воздействующими на дыхательную систему извне, и результирующей реакцией в форме воздушного потока [8]. Импульсная осциллометрия характеризует проходимость как проксимальных, так и дистальных отделов респираторного тракта, уточняет и дополняет данные спирографии. Эта методика позволяет оценить вентиляционную функцию на основе изучения параметров осцилляторного сопротивления:

дыхательного импеданса (Z_{rs}) и его составляющих — резистанса (R_{rs}) и реактанса (X_{rs}) в диапазоне частот от 5 до 35 Гц. При этом исследуется спокойное спонтанное дыхание в течение нескольких секунд, что позволяет использовать данный метод у детей раннего возраста. По данным литературы, изменение показателей импульсного сопротивления коррелирует со степенью тяжести обструктивного синдрома, а проведение тестов с бронхолитиками позволяет выявить обратимость обструктивных нарушений у маленьких пациентов. Метод импульсной осциллометрии, применяемый у детей раннего возраста, является хорошей альтернативой другим, более дорогостоящим и сложным методикам оценки проходимости дыхательных путей.

Метод прерывания воздушного потока (R_{int}) позволяет исследовать сопротивление дыхательных путей при спокойном дыхании [9]. Он может использоваться у детей в возрасте старше 2 лет с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и длительным кашлем. При этом во время кратковременного прерывания воздушного потока (на 100 мс) альвеолярное давление и давление в полости рта выравниваются. Быстрый автоматический поворот клапана обеспечивает прерывание воздушного потока на очень короткий период, остающийся практически незаметным для пациента. Исследование сопротивления дыхательных путей проводится в разные фазы дыхательного цикла: в фазу вдоха ($R_{int_{insp}}$), на выдохе ($R_{int_{exp}}$) и в период максимального потока. Для решения вопроса об обратимости выявленной обструкции дыхательных путей возможно проведение пробы с бронхолитическими препаратами (по показаниям), что повышает специфичность и чувствительность теста.

В последнее время растет интерес к исследованию различных акустических характеристик дыхания [10]. В этой связи активно внедряется методика бронхофонографии, основанная на принципе регистрации и анализа частотно-амплитудных характеристик дыхательных шумов и позволяющая выявлять функциональные нарушения при спокойном дыхании у пациентов любого возраста [5, 11–14]. Метод позволяет фиксировать и объективно оценивать акустические (частотно-амплитудные) характеристики дыхательных шумов в диапазоне от 1,2 до 12,4 кГц, не выявляемые при физикальном обследовании, осуществлять их последующую математическую обработку с расчетом «акустической» работы дыхания, наглядным отображением фиксируемых параметров на экране монитора в трехмерном режиме. При этом наличие высокоамплитудных колебаний в высокочастотном диапазоне (более 5 кГц) и их интенсивность коррелируют с выраженностью бронхообструктивных нарушений. Дальнейшая стандартизация методики и совершенствование программного обеспечения, возможно, откроет в будущем новые перспективы ее широкого использования.

Биомаркеры выдыхаемого воздуха. В последние годы все больше внимания уделяется изучению неинвазивных биомаркеров, позволяющих дифференцировать характер поражения дыхательных путей, оценивать их прогноз, а также эффективность проводимой терапии. Этим методикам свойственна высокая чувствительность, быстрота исполнения, неинвазивность. Они способствуют совершенствованию диагностики и дифференциации хронических респираторных заболеваний, в том числе на самых ранних их стадиях, снижению затрат на обследование и улучшению прогноза вследствие мониторинга эффективности рано начатой терапии [5]. Установлено, что в основе развития и прогрессирования бронхиальной астмы и ряда других хронических заболеваний легких лежит персистирующее воспаление дыхательных путей. Для мониторингирования активности воспаления предложены такие неинвазивные маркеры, как оксид азота (NO), оксид углерода (CO), пероксид водорода (H_2O_2) и др. Эти эндогенные вещества активно продуцируются клетками эпителия легких — эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, а также эпителиальными клетками дыхательных путей. Они определяются непосредственно в выдыхаемом воздухе или в его конденсате. Первый способ более предпочтителен, так как обладает высокой воспроизводимостью, чувствительностью, не имеет возрастных ограничений и быстр в исполнении.

Наибольшее распространение приобрел неинвазивный, безопасный и хорошо воспроизводимый у пациентов любого возраста метод определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe_{NO}), который является одним из наиболее чувствительных маркеров аллергического воспаления дыхательных путей [5, 15]. Измерение уровня Fe_{NO} оказалось высокоинформативным для своевременной диагностики, оценки эффективности базисной терапии и степени комплайенса при бронхиальной астме, а также для дифференциации хронических заболеваний легких аллергической и неаллергической природы [5, 16, 17]. Для определения уровня Fe_{NO} используются как стационарные, так и портативные газоанализаторы. В клинике пульмонологии НИКИ педиатрии на протяжении 10 лет успешно используется стационарный хемилюминесцентный газоанализатор NOA 280i (Sievers, США). В соответствии с требованиями протоколов ATS/ERS измерение уровня Fe_{NO} проводится в режиме on-line до проведения спирометрических маневров [18]. В качестве единицы измерения уровня Fe_{NO} берется 1 ppb (part per billion) — одна частица газа на 10^9 частиц воздушной смеси, выдыхаемой пациентом. С помощью данной методики в нашей клинике обследовано более 6500 детей в возрасте от 5 до 18 лет [17, 19]. Среди них были не только пациенты с различными хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, но и здоровые дети. Как видно из представленного

рисунка, уровень Fe_{NO} был значительно увеличен у пациентов с заболеваниями легких аллергической природы; в то же время у детей с первичной цилиарной дискинезией и муковисцидозом уровень Fe_{NO} , напротив, был показательно низким.

Следует отметить, что данный метод отличает высокая воспроизводимость и специфичность, а также минимальные затраты на расходные материалы. Однако существенная стоимость прибора, возможность его использования только в стационарных условиях ограничивают распространение этой методики в широкой практике.

С появлением портативных электрохимических газоанализаторов для определения Fe_{NO} с вмонтированным мини-компьютером, фиксирующим на съемном носителе результаты измерений, данное исследование стало реально выполнимым в амбулаторной практике и в домашних условиях. С помощью пока единственного официально зарегистрированного в России портативного Fe_{NO} -анализатора NObreath (Bedfont, England) в нашей клинике было обследовано 100 пациентов (65 мальчиков, 35 девочек) в возрасте 6–17 лет с бронхиальной астмой различной степени тяжести. В ходе исследования установлено, что данный газоанализатор в сравнении со стационарным хемилюминесцентным прибором обладает меньшей чувствительностью, однако с учетом портативности и простоты измерения он может быть рекомендован для скринингового выявления пациентов

с существенными отклонениями уровня Fe_{NO} , а также для индивидуального мониторинга [5, 17].

Следует отметить, что мониторинг выдыхаемого уровня оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой находит все большее распространение в мире и сейчас успешно используется в 15 странах мира, в том числе — в качестве инструмента для индивидуальной оптимизации базисной терапии заболевания [16, 17].

В нашей клинике также опробован газоанализатор ANALYZER CLD88 (ECO MEDICS®, Швейцария), воплотивший в себя новый подход к функциональной диагностике, а именно фракционное определение выдыхаемого NO, позволяющее не только уточнить характер патологических изменений в дыхательных путях, но и выявить топику поражения. Обследованы 120 детей в возрасте 2–18 лет ($8,2 \pm 2,4$ года) с бронхиальной астмой ($n=99$), первичной цилиарной дискинезией ($n=12$), гиперчувствительным пневмонитом ($n=4$), аллергическим бронхитом ($n=5$). Проведена неинвазивная оценка фракций выдыхаемого NO: 112 одиночных дыхательных тестов с определением Fe_{NO} ; 60 комплексных дыхательных тестов, при которых пациент спокойно дышал через маску в течение минуты; 45 альвеолярных тестов с расчетом Ca_{NO} (концентрации NO в альвеолах), Ca_{wNO} (концентрации NO в тканях верхних дыхательных путей); Ja_{wNO} (скорости диффузии NO), Fe_{NO50} (экстраполированного значения $FeNO$ при $V_{\text{выдоха}}=50$ мл/с), Da_{wNO} (скорость потока NO из верхних дыхательных путей);

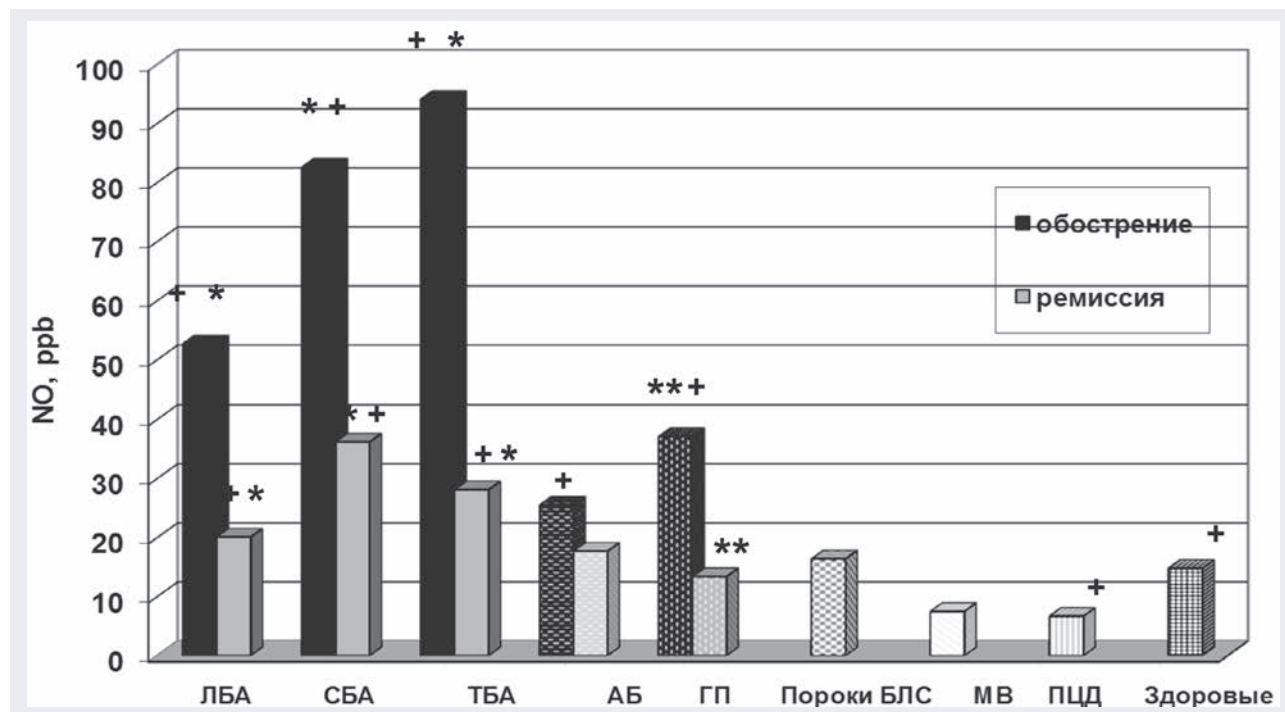


Рисунок. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у обследованных детей.

Примечание: ЛБА — легкая бронхиальная астма; СБА — среднетяжелая бронхиальная астма; ТБА — тяжелая бронхиальная астма; АБ — аллергический бронхит; ГП — гиперчувствительный пневмонит; БЛС — бронхолегочная система; ПЦД — первичная цилиарная дискинезия; МВ — муковисцидоз. Достоверность различий: попарно в столбцах * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,03$; в сравнении со здоровыми детьми ± $p < 0,03$.

77 назальных тестов ($\text{NO}_{\text{наз}}$), позволяющих анализировать воздух из полости носа [14].

В ходе исследования выяснилось, что 80% пациентов с бронхиальной астмой имели $\text{Fe}_{\text{NO}} > 30 \text{ ppb}$ (при норме 10–20 ppb), при этом 13 детей с легкой бронхиальной астмой без базисного лечения имели значительно увеличенный Fe_{NO} (41,7–168,7 ppb); 4 пациента с легкой бронхиальной астмой в стабильном состоянии, получающих базисную терапию кронами, демонстрировали признаки бронхиальной гиперреактивности и также имели высокий уровень Fe_{NO} (59,3–185,1 ppb). 19 детей с частично контролируемой тяжелой бронхиальной астмой, получающих базисную терапию комбинированными ИГКС в высоких дозах, несмотря на проводимое лечение, имели выраженные признаки аллергического воспаления слизистых дыхательных путей — Fe_{NO} у них составил 33,5–110,1 ppb. Два ребенка с тяжелой бронхиальной астмой на 5-й ступени базисной терапии (комбинированные ИГКС в высоких дозах + анти-IgE-терапия Ксоларом) имели $\text{Fe}_{\text{NO}} = 89,4 \text{ ppb}$ и $\text{Fe}_{\text{NO}} = 60,7 \text{ ppb}$, что также косвенно свидетельствовало о недостаточно эффективной противовоспалительной терапии. Выявлена корреляция между результатами одиночного дыхательного теста ($91,3 \pm 6,5 \text{ ppb}$ при норме до 20 ppb) и комплексного дыхательного теста ($36,7 \pm 3,8 \text{ ppb}$ при норме до 8 ppb; $r = 0,69$) у 34 детей со значительно увеличенным Fe_{NO} (более 35 ppb), что позволило нам рекомендовать комплексный дыхательный тест, проводимый при спокойном дыхании через маску, для оценки степени аллергического воспаления дыхательных путей у пациентов младшего возраста.

При оценке Ca_{NO} (которая, согласно данным литературы, отражает выраженность альвеолярной дисфункции и наиболее высока при гормональнозависимой тяжелой бронхиальной астме) достоверной корреляции между Fe_{NO} и Ca_{NO} выявить не удалось. Причем Ca_{NO} не зависел от объема терапии. Ca_{NO} умеренно коррелировал с $\text{NO}_{\text{наз}}$ ($r = 0,58$). Высокая прямая корреляция была выявлена у Jaw_{NO} с Fe_{NO} и $\text{Fe}_{\text{NO}_{50}}$ ($r = 0,82$; $r = 0,78$), обратная — между Daw_{NO} и Ca_{NO} ($r = -0,73$). При этом $\text{Fe}_{\text{NO}_{50}}$ отчетливо коррелировал с Fe_{NO} ($r = 0,89$). Оказалось неожиданным также то, что $\text{NO}_{\text{наз}}$ был значимо увеличен лишь у 10% детей с бронхиальной астмой, хотя жалобы на симптомы круглогодичного ринита имели 85% детей с бронхиальной астмой. Это указывает на неатопическую природу ринита у подавляющего числа этих больных! Резкое снижение $\text{NO}_{\text{наз}}$ наблюдали у детей с первичной цилиарной дискинезией ($31,3 \pm 3,8 \text{ ppb}$; 7,7–47,4 ppb при норме 100–1000 ppb). При этом $\text{NO}_{\text{наз}}$ коррелировал с Fe_{NO} ($r = 0,78$) и комплексным дыхательным тестом ($r = 0,68$).

Таким образом, определение различных фракций выдыхаемого NO у детей весьма целесообразно для своевременной диагностики бронхиальной астмы и оценки эффективности ее терапии; выявления хро-

нических заболеваний легких аллергической природы и в комплексе диагностики первичной цилиарной дискинезии.

В настоящее время также становится все более актуальной проблема курения среди пациентов детских пульмонологов [20–22]. В нашей клинике обследованы 60 пациентов (45 мальчиков, 15 девочек) в возрасте 6–18 лет с бронхиальной астмой различной степени тяжести на содержание угарного газа (CO) в выдыхаемом воздухе с помощью CO -анализатора Smokerlyzer (Bedfont, England). Простота дыхательного маневра делает процедуру измерения $\text{CO}_{\text{выд}}$ доступной для большинства детей старше 6 лет. Среди обследованных детей было выявлено 13 активных курильщиков в возрасте от 13 до 18 лет: средний уровень $\text{CO}_{\text{выд}}$ у них составил $7,9 \pm 0,4 \text{ ppm}$ (4–16 ppm при норме до 2 ppm; 1 ppm — 1 частица газа на 10^6 частиц воздуха); все они находились в клинике в связи с тяжелым течением бронхиальной астмы и факт курения отрицали. Пятнадцать пациентов, относившихся к категории пассивных курильщиков (в их семьях родители или близкие родственники курили дома), имели средний уровень $\text{CO}_{\text{выд}} = 1,5 \pm 0,3 \text{ ppm}$ (0–2 ppm), что достоверно не отличало их от группы детей, неэкспонированных к табачному дыму [$n = 32$, средний уровень $\text{CO}_{\text{выд}} = 1,4 \pm 0,4 \text{ ppm}$ (0–2 ppm)]. Однако среди пациентов, подверженных пассивному курению, преобладали дети с более тяжелым течением бронхиальной астмы. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной практической значимости использования CO -анализаторов в детской пульмонологической клинике для выявления активных курильщиков в целях проведения адресных антитабачных программ и мониторинга их эффективности. Вопрос о практическом использовании CO -анализаторов для оценки влияния пассивного курения требует дальнейшего изучения.

Одним из методов, расширяющих представление о процессах, происходящих в дыхательных путях, является анализ конденсата выдыхаемого воздуха [23]. Являясь простым и неинвазивным методом оценки степени воспаления в дыхательных путях, он может быть использован в целях дифференциальной диагностики и для контроля эффективности проводимой терапии. Установлено, что изменения состава конденсата и выдыхаемых маркеров отражают нарушения, которые происходят в жидком слое, покрывающем поверхность бронхиального дерева. Метод получения конденсата выдыхаемого воздуха не оказывает влияния на функцию легких и воспаление. Для получения 1–3 мл конденсата необходимо 10–15 мин спокойного дыхания через специальный ротовой мундштук, снабженный клапаном, не позволяющим смешиваться вдыхаемому и выдыхаемому воздуху. Выдыхаемый воздух в конденсоре охлаждается таящим льдом или рефрижераторным устройством, что препятствует разрушению некоторых маркеров.

Эндогенные окислительные и воспалительные процессы в дыхательных путях можно определять в конденсате выдыхаемого воздуха с помощью измерения рН, медиаторов воспаления и оксидантов (H_2O_2), метаболитов арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксаны, изопростаны и лейкотриены) и оксида азота (нитриты и нитраты). Неинвазивное определение и анализ этих веществ в конденсате выдыхаемого воздуха более информативно, чем в пробах крови и мочи [24].

К перспективным методикам, позволяющим в режиме реального времени оценивать характер и выраженность изменений в дыхательных путях, относится исследование клеточного состава индуцированной мокроты, позволяющее судить о характере воспалительной реакции, проводить дифференциальную диагностику хронических бронхолегочных заболеваний, осуществлять контроль эффективности лечения в динамике [25, 26]. Данная методика не требует специального оборудования, малозатратна, неинвазивна и проста в исполнении, что позволяет успешно применять ее у детей разного возраста. Исследование клеточного состава индуцированной мокроты дает представление о воспалительном процессе на уровне бронхов. Так, у здоровых лиц отмечается невысокий цитоз, содержание эозинофилов не превышает 1%. При бронхиальной астме отмечается высокое содержание эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов и низкое — лимфоцитов. По мнению большинства экспертов, уровень эозинофилов более 3% следует расценивать как высокий; мониторинг эозинофилии мокроты дает возможность оценить степень выраженности аллергического воспаления бронхов. Выявлена корреляционная связь между количеством эозинофилов в индуцированной мокроте и Fe_{NO} , содержанием эозинофилов в лаважной жидкости

и браш-биоптатах, а также степенью бронхиальной гиперреактивности на гистамин и метахолин. Нейтрофилы также принимают участие в воспалительном процессе, их количество у больных бронхиальной астмой увеличивается по мере нарастания тяжести болезни. Содержание макрофагов в индуцированной мокроте при бронхиальной астме также достаточно велико, но меньше, чем у здоровых лиц, и снижается пропорционально тяжести заболевания.

Метод исследования индуцированной мокроты может рассматриваться в качестве альтернативы бронхиобиссии для мониторинга воспалительного процесса в бронхах. Эозинофилия мокроты положительно коррелирует со степенью клинического улучшения на фоне терапии ИГКС. Доказанная высокая информативность цитологического исследования индуцированной мокроты, безопасность ее получения и возможность многократного повторения процедуры позволяют рекомендовать ее в качестве метода оценки бронхиального воспаления и контроля эффективности проводимого лечения у детей.

В целом вектор развития методик, изучающих параметры внешнего дыхания и биомаркеры состояния дыхательных путей у детей, направлен в настоящее время в сторону малоинвазивных методов, использующих спокойное дыхание и позволяющих в совокупности получить наиболее целостное представление о характере изменений дыхательной системы у пациента. Помимо этого, все более активно развивается дистанционное мониторирование состояния пациентов с хроническими заболеваниями легких (с помощью портативных газоанализаторов, электронных пикфлоуметров и т.д.) для динамического контроля состояния и оценки эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин М.И. Спирография у детей. М: Медицина 2003; 120. (Anokhin M.I.. Spirometry in children. M: Meditsina 2003; 120.)
2. Лукина О.Ф. Современные методы исследования функции легких у детей. Лечащий врач 2003; 3: 32–34. (Lukina O.F. Modern methods of investigation of lung function in children. Lechashhij vrach 2003; 3: 32–34.)
3. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. М: Медицина 2001; 230. (Savel'ev B.P., Shiryayeva I.S. The functional parameters of the respiratory system in children and adolescents. A guide for physicians. M: Meditsina 2001; 230.)
4. Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактики. Национальная программа (четвертое издание). М 2012; 132. (Bronchial asthma in children: treatment and prevention. National program (fourth edition). Moscow 2012; 132.)
5. Мизерницкий Ю.Л., Цыпенкова 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., Mel'nikova I.M. Modern methods of assessing the functional state of the pulmonary system in children. Moscow: Medpraktika-M 2012; 176.)
6. Брейкин Д.В., Коростовцев Д.С. Показатели пиковой скорости выдоха у здоровых детей и больных бронхиальной астмой. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: Медпрактика-М 2014; 14: 183–192. (Brejkin D.V., Korostovtsev D.S. Indicators peak expiratory flow rate in healthy children and patients with bronchial asthma. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Moscow: Medpraktika-M 2014; 14: 183–192.)
7. Мещеряков В.В., Титова Е.Л. Мониторинг обратимости бронхиальной обструкции в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2009; 4: 15–19. (Meshcheryakov V.V., Titova E.L. Monitoring of reversibility of bronchial obstruction in the diagnosis and treatment of bronchial asthma in children. Pul'monologiya 2009; 4: 15–19.)
8. Антонова Е.А. Диагностика нарушений внешнего дыхания у детей младшего возраста (3–7 лет), больных бронхиальной астмой, по данным импульсной осциллометрии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2004; 20. (Antonova E.A. Diagnosis of respiratory disorders

- in young children (3–7 years) with bronchial asthma, according to impulse oscillometry: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St-Petersburg 2004; 20.)
9. *Фурман Е.Г., Корюкина И.П., Пономарева М.С. и др.* Оценка вентиляционной функции легких у детей дошкольного возраста. Пособие для врачей. Пермь 2008; 29–41. (Furman E.G., Koryukina I.P., Ponomareva M.S. et al. Assessment of ventilatory lung function in children of preschool age. Manual for doctors. Perm' 2008; 29–41.)
 10. *Григорьева В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.* Респираторная акустика в диагностике заболеваний органов дыхания у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: Медпрактика-М 2011; 11: 126–132. (Grigor'eva V.A., Mel'nikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Respiratory acoustics in the diagnosis of respiratory diseases in children. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Moscow: Medpraktika-M 2011; 11: 126–132.)
 11. *Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С. и др.* Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста. Пульмонология 2008; 3: 38–41. (Geppe N.A., Seliverstova N.A., Malyshev V.S. et al. Bronchophonographic examination of the lungs in patients with bronchial asthma an early age. Pul'monologiya 2008; 3: 38–41.)
 12. *Старостина Л.С.* Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы: Автореф дис. ... канд. мед. наук. М 2009; 21. (Starostina L.S. Respiratory function in children of early age with various diseases of the bronchopulmonary system: Avtoref dis. ... kand. med. nauk. M 2009; 21.)
 13. *Павликов А.А., Мизерницкий Ю.Л., Марушков В.И. и др.* Роль бронхофонографии в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Бюлл сиб мед 2009; 8: 1: 43–49. (Pavlikov A.A., Mizernitskiy Yu.L., Marushkov V.I., et al. The role of bronchophonography in early diagnosis of asthma in preschool children. Byull sib med 2009; 8: 1: 43–49.)
 14. *Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.* Прогностическое значение функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы. Вопр практ пед 2015; 10: 1: 7–14. (Pavlenko V.A., Mel'nikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Prognostic value of functional parameters of the respiratory and vegetative nervous system in children of early age after acute obstructive bronchitis in the background of perinatal lesions of the central nervous system. Voпр практ пед 2015; 10: 1: 7–14.)
 15. *Вознесенский Н.А.* Выдыхаемый оксид азота: биомаркер бронхиальной астмы: Автореф дис. ... канд. Мед. наук. М 2000; 22. (Voznesenskiy N.A. Exhaled nitric oxide: a biomarker of asthma: Avtoref dis. ... kand med nauk. Moscow 2000; 22.)
 16. *Alving K., Baraldi E., Barnes P.J. et al.* NO in clinical practice. (Team: NO monitoring in children). Aerocrine 2003; 1: 3: 52.
 17. *Мизерницкий Ю.Л., Цыпенкова С.Э.* Клиническое значение и современные возможности мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в детской пульмонологической практике. Одышка и ассоциированные синдромы. Рязань 2014; 5: 161–166. (Mizernitskiy Yu.L., Tsyplenkova S.E. Clinical significance and current capabilities of monitoring the level of nitric oxide in exhaled air in pediatric pulmonology practice. Shortness of breath and associated syndromes. Ryazan', 2014; 5: 161–166.)
 18. *ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 8: 912–930.
 19. *Цыпенкова С.Э.* Клиническое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме у детей: Автореф дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 21. (Tsyplenkova S.E. Clinical value of determination of nitric oxide in exhaled air in bronchial asthma in children: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2007; 21.)
 20. *Камардина Т.В.* Разработка, реализация и оценка эффективности популяционной стратегии борьбы с табакокурением: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2004; 33. (Kamardina T.V. Development, implementation and evaluation of the effectiveness of population-based strategies to combat smoking: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 2004; 33.)
 21. *Батошаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л.* Проблема табакокурения у подростков и обоснование роли антитабаковых программ в профилактике респираторной патологии и реабилитации хронических заболеваний легких. Детская и подростковая реабилитация 2011; 2: 17: 52–60. (Batozhargalova B.Ts., Mizernitskiy Yu.L. The problem of smoking in adolescents and study the role of antismoking programs in the prevention of respiratory pathology and rehabilitation of chronic lung diseases. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya 2011; 2: 17: 52–60.)
 22. *Батошаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л.* Влияние табакокурения на течение бронхиальной астмы у подростков. Бюлл сиб мед 2012; 3: 108–115. (Batozhargalova B.Ts., Mizernitskiy Yu.L. The effect of smoking on the course of bronchial asthma in adolescents. Byull sib med 2012; 3: 108–115.)
 23. *Чучалин А.Г., Анаев Э.Х.* Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания. Пульмонология 2006; 4: 12–20. (Chuchalin A.G., Anaev E.H. The exhaled breath condensate in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of respiratory diseases. Pul'monologiya 2006; 4: 12–20.)
 24. *Анохина Т.Н.* Новые биомаркеры – среднелетучие метаболиты в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2012; 36. (Anokhina T.N. New biomarkers – middle volatile metabolites in exhaled breath condensate in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: Avtoref. dis. ... d-ra med nauk. Moscow 2012; 36.)
 25. *Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Бабайлов М.С.* Уральский медицинский журнал 2009; 7: 61: 36–39. (Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Babajlov M.S. The application of the method of induced sputum in children with newly diagnosed asthma: citoimmunological features. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal 2009; 7: 61: 36–39.)
 26. *Жаков Я.И., Мизерницкий Ю.Л., Минина Е.Е. и др.* Клиническое значение исследования citoиммунологических показателей индуцированной мокроты при бронхиальной астме у детей в возрасте до 5 лет. Вопр практ пед 2010; 5: 1: 8–12. (Zhakov Ya.I., Mizernitskiy Yu.L., Minina E.E. et al. The clinical significance of the study citoimmunology indicators of induced sputum in bronchial asthma in children under the age of 5 years. Voпр практ пед 2010; 5: 1: 8–12.)

Поступила 07.07.15

Первичная профилактика атопического дерматита у детей

Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура

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

Primary prevention of atopic dermatitis in children

E.E. Varlamov, A.N. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Атопический дерматит является хроническим рецидивирующим заболеванием кожи, сопровождающимся зудом, сухостью кожи, экзематозным воспалением. У 5–10% пациентов отмечается непрерывно рецидивирующее течение болезни, что является причиной значительных материальных затрат на лечение, а также может привести к инвалидизации и резкому снижению качества жизни пациентов. В обзоре представлена информация о перспективных направлениях в профилактике развития атопического дерматита у детей и проанализирована возможность их применения в клинической практике.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, первичная профилактика.

Atopic dermatitis is a chronic recurrent skin disease accompanied by itching, dry skin, and eczematous inflammation. In some of 5–10% of patients, the disease is noted to be continuously recurrent, which causes considerable financial costs of treatment and may give rise to disability and dramatically worse quality of life. The review gives information on promising areas in the prevention of atopic dermatitis in children and analyzes the possibilities of their clinical application.

Key words: children, atopic dermatitis, primary prevention.

Атопический дерматит — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, сопровождающееся зудом, сухостью кожи, экзематозным воспалением. Основными характеристиками атопического дерматита являются выраженный кожный зуд, рецидивирующее течение и, как правило, начало в раннем возрасте. Распространенность заболевания у детей составляет 15–30%, причем у 45% больных заболевание возникает в течение первых 6 мес жизни [1]. Несмотря на то что на сегодня разработаны достаточно подробные рекомендации по ведению больных, у части пациентов (5–10%) отмечается непрерывно рецидивирующее течение болезни, что является причиной значительных материальных затрат на лечение, а также может привести к инвалидизации и резкому снижению качества жизни детей [2]. В этой связи разработка методов профилактики развития атопического дерматита приобретает особую актуальность.

Логично предположить, что первичную профилактику аллергических заболеваний целесообразно проводить только детям из группы высокого риска. На сегодняшний день наиболее употребляемые критерии при формировании группы риска — наличие аллергических заболеваний у родителей и/или сибсов. На ос-

новании данных критериев первичная профилактика аллергических заболеваний должна осуществляться у 14,5% детей [3]. Таким образом, проведение первичной профилактики может потребоваться достаточно большому количеству детей. В этой связи особую актуальность приобретает доказательство эффективности проводимых профилактических мероприятий.

В настоящее время предлагается ряд перспективных направлений в профилактике развития атопического дерматита в течение первых 3 лет жизни: коррекция питания ребенка на первом году жизни, влияние на состояние кишечной микрофлоры, введение в пищевой рацион добавок (например, витамина D, фолиевой кислоты), раннее исключение контакта с ингаляционными аллергенами, предотвращение повреждения эпидермального барьера. Ниже каждый из этих подходов проанализирован более подробно.

Одним из возможных профилактических мероприятий является естественное вскармливание. Считается, что протективный эффект грудного вскармливания может быть обусловлен следующими факторами: снижением экспозиции инородных протеинов; наличием секреторного иммуноглобулина A (sIgA) в грудном молоке, защитой от чужеродных протеинов и микроорганизмов; наличием растворимых факторов, индуцирующих созревание кишечного барьера и иммунного ответа. Причем резистентность sIgA к протеолизу в пищеварительном тракте и снижение протеолитической активности в кишечнике ребенка первого года жизни позволяет sIgA взаимодействовать в желудочно-кишечном тракте с чужеродными белками.

© Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:21–25

Адрес для корреспонденции: Варламов Евгений Евгеньевич — к.м.н., с.н.с. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. тем же отделом
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

На настоящий момент грудное вскармливание позиционируется как средство профилактики развития аллергических заболеваний, в частности, атопического дерматита. Однако мнение исследователей по этому вопросу неоднозначно. Например, показано, что исключительно грудное вскармливание в течение 4 мес жизни значительно снижает риск развития сенсibilизации к белкам коровьего молока [4]. В то же время С. Flohr и соавт. не выявили доказательств, что исключительно грудное вскармливание в течение 4 мес жизни дает существенный протективный эффект в плане атопического дерматита [5].

Метаанализ также не позволяет дать окончательное заключение об эффективности профилактического действия грудного вскармливания. Так, М. Gdanovich и соавт. показали, что грудное вскармливание в течение первых 3 мес жизни показано детям, родившимся у матерей с атопией [6]. В другом метаанализе, напротив, убедительных доказательств превентивного эффекта грудного вскармливания получено не было [7].

Неоднозначность оценки профилактического эффекта естественного вскармливания на развитие аллергии может объясняться методологическими сложностями в проведении подобных исследований. К ним относятся ретроспективный дизайн многих исследований, отсутствие четкого различия между «грудным» и «исключительно грудным» вскармливанием, недостаточная комплаентность выполнения рекомендаций. Кроме того, вероятно, что грудное молоко в зависимости от концентрации различных субстанций в его составе (пищевых белков, олигосахаридов, иммуноглобулинов, цитокинов) может играть как защитную, так и провоцирующую роль в формировании аллергических заболеваний.

Один из актуальных аспектов первичной профилактики атопического дерматита — вопрос о необходимости ограничения диеты матери во время лактации. Антигены коровьего молока (β -лактоглобулин, казеин и γ -глобулин) [8], овальбумин куриного яйца, глиадин, белки арахиса [9] обнаруживаются в большинстве образцов грудного молока в течение 1–6 ч после потребления женщинами соответствующих пищевых продуктов, независимо от наличия у них аллергических заболеваний. Есть исследования, подтверждающие взаимосвязь диеты матери во время беременности и развития сенсibilизации у ребенка. Например, показано, что у детей, матери которых во время беременности ели арахис, отмечался высокий (>5 кЕ/л) уровень специфических IgE к данному продукту [10]. Поэтому в ряде стран рекомендовалось в период лактации исключать из рациона матерей детей группы высокого риска арахис, коровье молоко, орехи, куриные яйца, рыбу [11]. Однако протективный эффект этой рекомендации на частоту и тяжесть дерматита подтвержден не всеми авторами.

В кохрейновских обзорах показано, что исключение молока, куриного яйца и других потенциальных

аллергенов в течение беременности не снижает риска развития атопического дерматита у детей [12, 13]. Также не была доказана эффективность назначения элиминационной диеты матери во время грудного вскармливания. Вместе с тем риск развития нутритивных осложнений для ребенка вследствие ограничения материнской диеты во время беременности и лактации превышает риск атопического дерматита.

При невозможности естественного вскармливания в качестве метода профилактики атопического дерматита предлагается использование гидролизovaných смесей. По результатам ряда проведенных в последние годы работ было сделано предположение, что длительное вскармливание гидролизными смесями существенно снижает риск атопического дерматита в раннем возрасте [14–17]. Однако нет единого мнения, какие смеси — частично или высокогидролизные — наиболее целесообразно использовать для первичной профилактики. Например, в исследовании с большой выборкой ($n=2252$) продемонстрировано наиболее существенное снижение риска атопического дерматита (включая его тяжелые формы) в течение первых 10 лет жизни у детей, получавших на первом году жизни высокогидролизную смесь. Превентивный эффект обычных, частично и высокогидролизных смесей на основе белков сыворотки был менее выраженным [14]. Вместе с тем метаанализ, проведенный М. Iskedian и соавт., показал, что превентивный эффект частично гидролизных смесей сопоставим с таким же эффектом от высокогидролизных смесей (на основе как казеина, так и белков сыворотки) [18]. Полученные данные относятся к детям, получающим искусственное вскармливание. Рандомизированных исследований, включающих пациентов, находящихся на смешанном вскармливании, не проводилось.

Одним из объектов исследований как фактора, влияющего на развитие атопического дерматита, является микрофлора (микробиота) кишечника. Есть свидетельства, что у детей с атопическим дерматитом отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры [19], что обосновывает применение в терапии пре- и пробиотиков — препаратов, способствующих нормализации состава микробиоты кишечника [20]. В ряде работ показан положительный эффект от применения пробиотиков. Так, Т. Enomoto и соавт. продемонстрировали, что применение *Bifidobacterium breve* M-16V и *Bifidobacterium longum* BB536 в течение 6 мес существенно снижает риск атопического дерматита [21]. В метаанализе 13 исследований, связанных с использованием пробиотиков в течение беременности и у детей раннего возраста, показано снижение риска развития атопического дерматита на 21% [22].

Похожие данные получены и относительно пребиотиков. С. Grube и соавт. выявили снижение риска атопического дерматита у детей, получавших смесь

с пребиотиками [23]. Анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил эффективность пребиотиков в качестве средства первичной профилактики атопического дерматита [24]. В другом метаанализе 4 исследований применения пребиотиков в постнатальном периоде было отмечено снижение на 30% риска развития атопического дерматита в первые 2 года жизни [25]. Превентивный эффект может зависеть от комбинации применяемых пребиотиков. Так, комбинация полидекстрозы, галактоолигосахаридов и лактулозы снизила риск атопического дерматита на 78% [12].

Однако полученные положительные результаты не позволяют внедрить про- и пребиотики в широкую практику. В приведенных исследованиях применялись препараты различного состава. Кроме того, практически не исследовался эффект сочетанного применения про- и пребиотиков. Следовательно, для окончательного решения вопроса о целесообразности применения пробиотиков как средства первичной профилактики атопического дерматита необходим анализ влияния на данный процесс отдельных пробиотических штаммов, в том числе в сочетании с разными пребиотиками.

С недавнего времени отмечается значительный интерес к иммуномодулирующему эффекту витамина D при атопическом дерматите. У детей с низким уровнем витамина D в сыворотке крови установлено увеличение риска развития атопического дерматита и тяжести его течения [26–28]. Вместе с тем существует немало работ, противоречащих указанным выше данным. Так, О. Вакс и соавт. продемонстрировали, что увеличение потребления витамина D в детстве усиливает риск появления атопического дерматита в возрасте 6 лет [29]. В других работах также показано, что добавление витамина D в рацион ребенка на первом году жизни увеличивает риск возникновения аллергических заболеваний [30–32]. Следует отметить, что при интерпретации данных о взаимосвязи употребления витамина D в раннем возрасте и развития атопического дерматита необходимо учитывать другие факторы (семейный аллергоанамнез, проницаемость стенки кишечника, интенсивность инсоляции, состояние эпидермального барьера и т.д.). В целом на сегодняшний день эффективность витамина D в качестве средства первичной профилактики атопического дерматита не подтверждена.

Одним из факторов патогенеза атопического дерматита является нарушение функции кожного барьера [33, 34]. Эпидермальный барьер выполняет ряд функций, но основными из них являются предотвращение чрезмерной потери влаги, защита от проникновения в кожу антигенов и поддержание pH кожи. Дефект эпидермального барьера увеличивает трансэпидермальную потерю воды, что приводит к сухости кожи и способствует проникновению аллергенов через кожу, облегчая их взаимодействие с локальными

антигенпрезентирующими клетками и последующее развитие сенсibilизации [35, 36]. В ряде работ показано, что нарушение эпидермального барьера, прежде всего, вследствие мутаций в гене *FLG*, является существенным фактором риска атопического дерматита [37, 38] и приводит к ранней сенсibilизации как к ингаляционным (бытовым, эпидермальным) [39–41], так и к пищевым аллергенам [42]. Следовательно, можно выделить два возможных подхода снижения риска возникновения атопического дерматита: проведение мероприятий по снижению экспозиции ингаляционных аллергенов и применение средств, восстанавливающих целостность кожного барьера (эмолянтов).

Хотя у значительного количества пациентов с атопическим дерматитом выявляется сенсibilизация к домашней пыли, эпидермису кошки и собаки, однозначных данных о профилактическом эффекте элиминации данных аллергенов нет. Так, недавно проведенный метаанализ показал, что проведение элиминации домашней пыли для первичной профилактики дерматита нецелесообразно [43]. Аналогичный вывод относительно эпидермальных аллергенов был сделан в системном обзоре S. Langan и соавт. [44]. Более того, имеются данные, что экспозиция домашней пыли с раннего возраста уменьшает риск развития атопического дерматита [19, 45].

Бесспорных доказательств эффективности эмолянтов в качестве средства первичной профилактики также не получено. В ряде статей показано, что эмолянты являются безопасным и эффективным средством профилактики атопического дерматита [46], но есть и противоположная точка зрения. Так, К. Ногимukai и соавт. статистически достоверный профилактический эффект от применения эмолянтов не выявили [47].

Возможно, что элиминация ингаляционных аллергенов и применение эмолянтов снижают риск развития атопического дерматита только у детей с дефектом эпидермального барьера. На сегодняшний день установлены признаки (усиленная ладонная исчерченность, ихтиоз, pilarный кератоз, выраженная сухость кожи), указывающие на возможный дефект эпидермального барьера, и, вероятно, только пациентам с наличием указанных симптомов целесообразно раннее назначение эмолянтов и элиминация аллергенов домашней пыли и эпидермиса животных.

Заключение

Таким образом, сведения об эффективности всех предлагаемых возможных направлений первичной профилактики атопического дерматита противоречивы, и данная проблема еще далека от решения. Этому есть ряд причин. Прежде всего критерии включения в группу риска по развитию атопического дерматита не до конца разработаны и не позволяют проводить дифференцированную целенаправленную профилактику.

Следующей причиной неоднозначности результатов приведенных выше работ является различный дизайн исследований с включением различного количества пациентов, повторным наблюдением через разные сроки, применением неодинаковых критериев эффективности проводимых профилактических мероприятий. Другими словами, исследования влияния какого-либо фактора на развитие atopического дерматита не стандартизированы. Самое главное — в данных работах исследуется, как правило, только один фактор. Кроме того, модели, создаваемые в том или ином ис-

следовании, не соответствуют общей популяции, и, следовательно, полученные результаты трудно внедрить в практическую деятельность.

Таким образом, для решения такой актуальной проблемы, как первичная профилактика atopического дерматита, необходимо проведение ряда исследований как эпидемиологических, нацеленных на обоснованное формирование группы риска, так и клинических, направленных на изучение возможного совместного влияния различных факторов на развитие заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams H., Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1: 209–213.
2. Novak N., Leung D.Y. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 6: 778–783.
3. Тренева М.С., Пампура А.Н. Новорожденные Москвы: востребованность первичной диетопрофилактики аллергии. *Рос аллергол журн* 2013; 3: 25–29. (Trenева M.S., Pampura A.N. Newborns Moscow: relevance of primary prevention of allergy. *Ros allergol zhurn* 2013; 3: 25–29.)
4. Liao S.L., Lai S.H., Yeh K.W. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. The PATCH (The Prediction of Allergy in Taiwanese Children) Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 5: 456–461.
5. Flohr C., Nagel G., Weinmayr G. et al. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1280–1289.
6. Gdalevich M., Mimouni D., David M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 520–527.
7. Yang Y.W., Tsai C.L., Lu C.Y. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and metaanalysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol* 2009; 161: 373–383.
8. Clyne P.S., Kulczycki A.Jr. Human breast milk contains bovine IgG. Relationship to infant colic? *Pediatrics* 1991; 87: 439–444.
9. Vadas P., Wai Y., Burks W., Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 2001; 285: 1746–1748.
10. Sicherer S., Wood R., Stablein D. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1191–1197.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106: 346–349.
12. Foisy M., Boyle R.J., Chalmers J.R. 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: 1322–1339.
13. Kramer M.S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD000133.
14. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Kramer U. et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442–1447.
15. von Berg A., Koletzko S., Filipiak-Pittroff B. et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 718–725.
16. Alexander D.D., Cabana M.D. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 422–430.
17. Osborn D.A., Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003664.
18. Iskudjian M., Szajewska H., Spaldenberger J. et al. Meta-analysis of a partially hydrolyzed 100%-whey infant formula vs. extensively hydrolyzed infant formulas in the prevention of atopic dermatitis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 11: 2599–2606.
19. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 3–16.
20. Pfeiffer P.I., Prescott S.L., Kopp M. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1453–1463.
21. Enomoto T., Sowa M., Nishimori K. Effects of Bifidobacterial Supplementation to Pregnant Women and Infants in the Prevention of Allergy Development in Infants and on Fecal Microbiota. *Allergology International* 2014; 63: 575–585.
22. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a metaanalysis. *Epidemiology* 2012; 23: 402–414.
23. Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F. et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 791–797.
24. van der Aa L.B., Heymans H.S., van Aalderen W.M. et al. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e355–367.
25. Osborn D.A., Sinn J.K. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD006474.
26. Oren E., Banerji A., Camargo C.A. Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 533–534.
27. Solvoll K., Soyland E., Sandstad B. et al. Dietary habits among patients with atopic dermatitis. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 93–97.
28. Peroni D.G., Piacentini G.L., Cametti E. et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1078–1082.

29. Back O., Blomquist H.K., Hernell O. *et al.* Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 28–32.
30. Milner J.D., Stein D.M., McCarter R. *et al.* Early infant multi-vitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics* 2004; 114: 27–32.
31. Hypponen E., Sovio U., Wjst M. *et al.* Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1037: 84–95.
32. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. *et al.* Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68–77.
33. Weidinger S., Illig T., Baurecht H. *et al.* Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1: 214–219.
34. Nomura T., Sandilands A., Akiyama M. *et al.* Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 2: 434–440.
35. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Nomura T. *et al.* Clinical Severity Correlates with Impaired Barrier in Filaggrin-Related Eczema. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 3: 682–689.
36. Киндеева Е.Т., Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Функциональное состояние кожного барьера у детей с атопическим дерматитом. *Рос аллергол журн* 2013; 1: 52–57. (Kindeeva E.T., Varlamov E.E., Pampura A.N. The functional state of the skin barrier in children with atopic dermatitis. *Ros allergol zhurn* 2013; 1: 52–57.)
37. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. *et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 4: 441–446.
38. Irvine A.D. Fleshing Out Filaggrin Phenotypes. *Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127: 3: 504–507.
39. Bisgaard H., Simpson A., Colin N.A. *et al.* Gene-Environment Interaction in the Onset of Eczema in Infancy: Filaggrin Loss-of-Function Mutations Enhanced by Neonatal Cat Exposure. *PLoS Medicine* 2008; 5: 131.
40. Henderson J., Northstone K., Lee S. *et al.* The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 872–877.
41. Варламов Е.Е., Тагирова М.К., Комова Е.Г. и др. Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом. *Рос вестн перинатол и педиат* 2015; 60: 2: 87–91. (Varlamov E.E., Tagirova M.K., Komova E.G. *et al.* The clinical significance of FLG mutations in children with atopic dermatitis. *Ros vestn perinatol i pediat* 2015; 60: 2: 87–91.)
42. Van Ginkel C.D., Flokstra-de Blok B.M., Kollen B.J. *et al.* Loss-of-function variants of the filaggrin gene are associated with clinical reactivity to foods. *Allergy* 2015; 70: 4: 461–464.
43. Arroyave W.D., Rabito F.A., Carlson J.C. *et al.* Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a meta-analysis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 12: 1570–1577.
44. Langan S.M., Flohr C., Williams H.C. The role of furry pets in eczema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 3: 237–248.
45. Harris J.M., Williams H.C., White C. *et al.* Early allergen exposure and atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007; 156: 698–704.
46. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M. *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 818–823.
47. Horimukai K., Morita K., Narita M. *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 56–61.

Поступила 14.04.15

Иммуннообусловленные эпилепсии у детей

Е.Д. Белоусова, М.И. Яблонская, М.К. Тагирова, С.Л. Куликова, С.А. Лихачев

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава России, Москва; Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Immune-mediated epilepsies in children

E.D. Belousova, M.I. Yablonskaya, M.K. Tagirova, S.L. Kulikova, S.A. Likhachev

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; Republican Research-and-Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Представлен обзор современной литературы, посвященной иммуннообусловленным эпилепсиям у детей. Описываются клиника, лабораторная диагностика и лечение аутоиммунных энцефалитов (лимбического и с антителами к NMDA-рецепторам), энцефалопатии Хашимото, опсоклонус-миоклонус-синдрома и синдрома Расмуссена, а также группы острых энцефалопатий с иммуннообусловленным эпилептическим статусом (FIRES-, DESK-, HHE- синдром). Приводится клинический случай энцефалопатии Хашимото. Подчеркивается тесная взаимосвязь эпилепсии и воспаления, в том числе формирование аутоиммунного процесса в результате повторных эпилептических приступов.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, аутоиммунные энцефалиты, энцефалопатия Хашимото, синдром Расмуссена, гемиконвульсий-гемиплегии-эпилепсии синдром, опсоклонус-миоклонус-синдром, иммуннообусловленный эпилептический статус.

The paper reviews the current literature on immune-mediated pediatric epilepsies. It describes the clinical picture, laboratory diagnosis, and treatment of autoimmune encephalitis (limbic encephalitis and anti-NMDA-receptor antibody encephalitis), Hashimoto's encephalopathy, opsoclonus-myoclonus-syndrome, and Rasmussen's syndrome, as well as groups of acute encephalopathies with immune-mediated status epilepticus (FIRES-, DESK-, HHE- syndrome). A clinical case of Hashimoto's encephalopathy is described. Emphasis is laid on a close relationship between epilepsy and inflammation, including the development of an autoimmune process due to recurrent epileptic seizures.

Key words: children, epilepsy, autoimmune encephalitis, Hashimoto's encephalopathy, Rasmussen's syndrome, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, opsoclonus-myoclonus-syndrome, immune-mediated status epilepticus.

В последние 10 лет увеличился поток клинических и экспериментальных данных, поддерживающих гипотезу о том, что воспалительные процессы в головном мозге могут представлять частый и важный механизм развития эпилепсии. Впервые хроническое воспаление в мозге в связи с эпилепсией было описано при энцефалите Расмуссена. Был доказан факт активации микроглии, астроцитов, эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера и периферических иммунных клеток и выработки медиаторов воспаления. Далее последовали данные об активации иммунной системы у некоторых пациентов с эпилепсией, о высокой частоте эпилепсии при аутоиммунных заболеваниях, а также открытие того факта, что лимбический энцефалит

может быть причиной эпилепсии [1]. Данные экспериментальных исследований продемонстрировали, что судороги сами по себе способны вызывать воспаление в головном мозге, а повторные судороги могут обусловить хроническое воспаление [2, 3]. В то же время системные инфекции или инфекции центральной нервной системы вызывают предрасположение к эпилепсии за счет нарушения возбудимости нейронов [1]. Таким образом, в настоящий момент не вызывает сомнения тот факт, что эпилептические приступы запускают каскад воспалительных изменений в головном мозге. Характерен и обратный процесс — провокация эпилептических приступов воспалительными изменениями в мозге. Очевидно, что в некоторых случаях причиной резистентности эпилепсии к антиэпилептическим препаратом является развитие аутоиммунных реакций. Соответственно изменяется и мишень лечения эпилепсии — лечение должно быть направлено именно на подавление воспаления, т.е. необходимо проведение иммуномодулирующей терапии.

Оценивая доказанность взаимосвязи эпилепсии и воспаления, можно выделить следующие группы эпилептических синдромов [1]:

- синдромы, при которых патологическая роль антител хорошо доказана, — аутоиммунные энцефалиты, ведущим клиническим проявлением которых является эпилепсия;

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:26–32

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст.н.с. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же учреждения

Тагирова Миляуша Кавыевна — н.с. того же учреждения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Куликова Светлана Леонидовна — к.м.н., в.н.с. Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии

Лихачев Сергей Алексеевич — д.м.н., проф., рук. неврологического отдела того же учреждения

220114 Минск, Беларусь, ул. Ф. Скорины, д. 24

- синдромы, при которых показана роль воспаления, но полная патогенетическая цепь реакций пока не ясна, например, синдром Расмуссена;
- синдромы, при которых роль воспаления только предполагается, — синдромы Веста и Ландау—Клеффнера.

Ниже мы более подробно остановимся на клинической характеристике, диагностике и тактике терапии первых двух групп этих синдромов.

Аутоиммунные энцефалиты — состояния, которые протекают с широким спектром психиатрических и неврологических симптомов. Инфекционное их происхождение подтвердить не удастся, но обнаруживаются антитела к нейрональным белкам. Несмотря на тяжелую клиническую картину, пациенты часто позитивно реагируют на иммунотерапию [4]. Полный спектр аутоиммунных энцефалитов и аутоиммунных энцефалопатий пока не установлен, ниже приводятся наиболее изученные из них.

А. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам представляет собой диффузную энцефалопатию с вовлечением подкорковых образований, лимбических отделов, миндалин и фронтостриарных связей. Он составляет около 4% всех энцефалитов, это самый частый аутоиммунный энцефалит у детей. Около 40% всех случаев встречается в возрасте до 18 лет; примерно в 80% всех случаев заболевают женщины [5]. Заболевание развивается стадийно: в продромальной фазе характерны лихорадка, головная боль, рвота, диарея (симптомы, напоминающие вирусную инфекцию). Потом, как правило, в течение 2 нед развиваются психиатрические и поведенческие нарушения: беспокойство, вычурное поведение, страх, параноидальные мысли, бред величия или бред религиозного содержания, бессонница. Происходит потеря кратковременной памяти, которая незаметна из-за выраженной психиатрической симптоматики, и быстрый распад языковых функций вплоть до развития мутизма. Симптомы быстро прогрессируют, появляются нарушения сознания и эпилептические приступы. В стадии развернутых проявлений для пациента характерны кататония и дискинезии.

Двигательные нарушения носят разнообразный характер — наряду с дистоническими позами могут отмечаться ригидность и опистотонус. Характерны оро-лингво-фациальные дискинезии, окулогирные кризы и хореоатетоз. Двигательные нарушения могут интерпретироваться как судороги и служить поводом для наращивания противосудорожной терапии. Выражены вегетативные расстройства — гипертермия, нарушение частоты сердечбиений (описывается как тахикардия, так и брадикардия) гиперсаливация, колебание показателей артериального давления, недержание мочи, гиповентиляция (у детей в 16%, у взрослых — в 42% случаев). В стадии развернутых клинических проявлений пациенты находятся в реанимации [4, 5].

Т. Armangue и соавт. в 2012 г. проанализировали клинические симптомы у 500 детей в возрасте до 12 лет с подтвержденным диагнозом энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам. Первыми симптомами были нарушения поведения (вспышки гнева, возбуждение, агрессия, резкие смены настроения), судороги (в том числе, эпилептический статус), двигательные дистонические нарушения и изменения речи (уменьшение речевой активности, мутизм, эхолалии, персеверации) [4]. Авторы пишут о том, что данный энцефалит нужно заподозрить у любого ребенка, если у него быстро развиваются изменения поведения или психоз, аномальные позы или движения (чаще орофациальные дискинезии или дискинезии конечностей), эпилептические приступы и симптомы вегетативных нарушений разной степени тяжести и/или нарушения дыхания.

Лабораторная диагностика. Диагноз подтверждается обнаружением антител к NMDA-рецепторам в сыворотке и/или ликворе пациента. В ликворе в 94% случаев определяется лимфоцитарный плеоцитоз, иногда — повышение концентрации белка. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга у 50% пациентов не выявляет нарушений, у остальных обнаруживаются изменения сигнала на T2 режиме в гиппокампе, церебральной или церебеллярной коре, фронтобазальных и инсулярных отделах мозга, базальных ядрах, в стволе мозга и редко в спинном мозге. Также изредка встречается паттерн демиелинизации. У детей изменения на МР-томограмме обнаруживаются реже, чем у взрослых (только у 1/3 пациентов). Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) изменена у большинства пациентов: определяется диффузное замедление (дельта- и тета-диапазона), иногда — фокальное замедление. У 30% взрослых пациентов на ЭЭГ на персистирующую дельта-активность накладываются синхронные и симметричные быстрые ритмы (англ. «extreme delta brush», паттерн, обычно свойственный недоношенным детям) [4, 5].

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам (как и некоторые другие аутоиммунные состояния) является паранеопластическим процессом, ведущим к тератоме яичников. При проведении МРТ живота и малого таза у девочек моложе 14 лет тератому яичников находят в 9% всех случаев, у женщин — в 56% всех случаев [4, 5].

Лечение состоит в удалении тератомы яичников, если она есть, назначении кортикостероидов и иммуноглобулинов, а также плазмафереза. Эти мероприятия неэффективны в 30–40% случаев, и тогда следует прибегать к назначению цитостатической терапии (ритуксимаб или циклофосфамид). Если будет достигнуто значительное улучшение, то большинство пациентов не нуждаются в хронической противосудорожной терапии. Продолжительность острой стадии, требующая госпитализации, составляет 3–4 мес [4–6].

Прогноз течения. Около 80% пациентов выздоравливают или имеют небольшие последствия. Приблизительно у 20–25% больных отмечаются рецидивы, эти пациенты длительно получают иммуномодуляторы. Выздоровление наступает постепенно, в течение примерно 2 лет. Длительно сохраняются импульсивность, поведенческие нарушения, дефицит внимания, планирования, социального общения и памяти [4–6].

Лимбический энцефалит — аутоиммунное воспаление в лимбической системе, в том числе в медиальных височных долях, амигдале и цингулярной извилине. Может сопровождаться паранеопластическим процессом. Классические варианты описаны преимущественно у взрослых, у детей встречаются редко. Недавнее мультицентровое (в четырех странах) европейское исследование выявило только 10 случаев этого заболевания у детей, и лишь у одного пациента была диагностирована опухоль (головного мозга) [7]. Клиническая картина складывается из когнитивных нарушений и нарушений памяти, эпилептических приступов, характерных для височно-долевой локализации эпилептического фокуса, поведенческих и личностных расстройств, нарушений сна [7].

Лабораторная диагностика. В силу малого количества описаний трудно сказать точно, антитела к каким белкам обнаруживаются у детей. В описаниях упоминаются антитела к вольтаж-зависимым натриевым каналам и к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD от англ. glutamic acid decarboxylase) [6]. На МР-томограмме головного мозга определяются явления отека (увеличение сигнала) в режиме T2 и FLAIR в области медиального виска. В течение нескольких месяцев отек уменьшается и может развиться склероз гиппокампа. На ЭЭГ фиксируется замедление или спайк-волновая активность в височных отведениях [6, 7].

Лечение. Если лимбический энцефалит является результатом онкологического процесса, то самым эффективным будет удаление опухоли. Следует прибегнуть и к иммуноглобулинам, и кортикостероидам, хотя эффективность их применения, по всей видимости, ниже, чем при энцефалите с антителами к NMDA-рецепторам [6]. Характер гормональной терапии может быть различным: от пульсовой (20 мг/кг метилпреднизолон в течение 5 дней каждого месяца) до более предпочтительной и эффективной постоянной пероральной [6]. Гормональная терапия может быть длительной и продолжаться около 2 лет. Иммуноглобулины вводятся в течение 3–5 дней в суточной дозе 0,4 г на 1 кг массы, потом каждый месяц однократно в той же дозе [8]. Всеми авторами подчеркивается ограниченность опыта терапии лимбического энцефалита у детей [6–8]. Соответственно ограничены данные по прогнозу заболевания.

В. Энцефалопатия Хашимото — энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы. Недостаточно хорошо описанное

состояние с неясными клиническими и иммунологическими симптомами (всего 30 случаев у детей) [4, 9]. Может обнаруживаться как при гипотиреозидизме, так и при нормальной функции щитовидной железы; также описаны единичные случаи гипертиреозидизма. Состояние малоизвестно широкому кругу врачей и редко диагностируется. Предполагается, что врач должен заподозрить энцефалопатию Хашимото у любого пациента с неконтролируемыми эпилептическими приступами в сочетании с когнитивными и поведенческими нарушениями даже при нормальной функции щитовидной железы [10].

Клинические проявления неспецифичны и довольно разнообразны. Средний возраст начала заболевания у детей — около 14 лет, среди больных преобладают девочки [9]. Симптомы проявляются остро или подостро, после чего болезнь течет волнообразно с периодами обострений и улучшений. У большинства пациентов наблюдаются эпилептические приступы, в 12% случаев — эпилептический статус. Приступы могут носить как генерализованный тонико-клонический, так и фокальный характер. Кроме эпилепсии, описываются поведенческие и когнитивные нарушения, миоклонус, пирамидные симптомы, непроизвольные движения, мозжечковые симптомы, эпизоды, напоминающие инсульт, а также психоз и коматозное состояние.

Лабораторная диагностика. Диагноз энцефалопатии Хашимото является диагнозом исключения — необходимо исключить инфекционные заболевания нервной системы (менингиты, энцефалиты). Подобная клиническая симптоматика может наблюдаться при энцефалопатии, обусловленной системной красной волчанкой [9]. Решающее диагностическое значение имеет определение антител к пероксидазе щитовидной железы — при энцефалопатии Хашимото они обнаруживаются в 100% случаев (следует помнить о том, что они выявляются у 10% здоровых людей). У 70% пациентов определяются антитела к антипероксидазному глобулину [9, 11]. На ЭЭГ обычно наблюдается неспецифическое замедление основной биоэлектрической активности в сочетании с фокальными эпилептиформными разрядами. На МР-томограмме головного мозга у отдельных пациентов выявляется двустороннее повышение сигнала в субкортикальном белом веществе [9, 11].

Лечение состоит в комбинации назначения иммуноглобулинов, кортикостероидов и плазмафереза. Точные эффективные дозы и оптимальная продолжительность лечения пока не известны. Может применяться как пульсовая, так и пероральная гормональная терапия (приведенные в литературе дозы преднизолон составляют 1–2 мг на 1 кг массы в сутки). Эмпирически считается, что гормональная терапия должна продолжаться от 1 года до 2 лет [9, 10].

Прогноз. Большинство пациентов имеют хороший прогноз, но заболевание может протекать с рециди-

вами [11]. В отличие от взрослых пациентов у детей могут сформироваться последствия в виде интеллектуальных нарушений [10].

Учитывая редкость описаний энцефалопатии Хашимото в отечественной литературе, особенно у детей, мы приводим краткое изложение клинического наблюдения наших белорусских коллег, работающих в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии (Минск).

У пациентки С.А., 11 лет, жительницы Минска, страдающей аутоиммунным тиреоидитом с тиреотоксикозом в анамнезе, подросто появилось тремор рук, нарастающий в течение недели до грубого крупноразмашистого. Позже присоединились поведенческие нарушения (стала агрессивна), ухудшилась память, стала пропускать буквы при письме. Спустя месяц возник статус генерализованных тонико-клонических припадков, потребовавших госпитализации в стационар и введение тиопентала натрия в течение 6 дней для его купирования. Проведенное обследование не выявило какой-либо патологии, кроме признаков текущего гипертиреоза, в связи с чем был назначен мерказолил. При МРТ-исследовании в перивентрикулярной области определялись гиперинтенсивные очаги в T2 и FLAIR режимах, не накапливающие контраст. В связи с отсутствием отклонений в общелабораторных анализах крови и ликвора неврологические и поведенческие нарушения были расценены как энцефалит неуточненной этиологии. Проводилась антибактериальная, противовирусная, противосудорожная и глюкокортикостероидная терапия (дексаметазон 32 мг в сутки с постепенным последующим снижением дозы). На фоне лечения состояние девочки стабилизировалось до нормального неврологического статуса. Однако спустя 4 мес возник рецидив прежних симптомов. Повторный трехнедельный курс дексаметазона, противовирусной и антибактериальной терапии вновь стабилизировал состояние ребенка. После отмены дексаметазона наступившая ремиссия сохранялась в течение 2 нед с последующим развитием наиболее тяжелого третьего обострения продолжительностью до 3 мес: появился тремор рук и туловища, головная боль, повышенная чувствительность при прикосновении к телу и волосам, генерализованные тонико-клонические приступы. Также нарастали поведенческие нарушения, появились бред и галлюцинации. Повторное обследование причины заболевания не выявило. На МРТ-картине головного мозга сохранялись прежние изменения. Анализ гормонов щитовидной железы показал состояние эутиреоза, что позволило постепенно отменить мерказолил. Впервые за весь период болезни была проведена оценка уровня антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ), значения которого превышали норму в 4–5 раз. В связи с благоприятным эффектом от глюкокортикоидов на предыдущих этапах лечения был назначен метилпреднизолон в максимальной дозе 64 мг ежедневно с быстрым

положительным эффектом на фоне его приема как в неврологическом статусе, так и по когнитивным и поведенческим нарушениям. С учетом «драматического улучшения» на фоне введения глюкокортикоидов, высокого титра антител к ТПО и ТГ, рецидивирующего течения, отсутствия признаков другой патологии, позволяющей объяснить неврологические и поведенческие нарушения, был предположен диагноз «энцефалопатия Хашимото». При дальнейших попытках отменить метилпреднизолон возникал рецидив тремора, в связи с чем был рекомендован длительный курс в поддерживающей дозе. На фоне приема метилпреднизолона 8 мг ежедневно в течение 16 мес состояние девочки остается стабильным. Попытки снизить дозу до 7 мг провоцируют тремор кистей. Мать ребенка самостоятельно прекратила прием противосудорожных препаратов. В течение года наблюдения приступов судорог не отмечалось, на ЭЭГ патологические изменения отсутствуют. Динамическое наблюдение показало постепенное снижение уровня антител к ТПО (с 483 до 74 мМЕ/л), в то время как в отношении антител к ТГ подобной динамики не прослеживается.

Синдром Расмуссена (син. энцефалит Расмуссена) — редкая воспалительная энцефалопатия. Для заболевания характерны рефрактерные фокальные эпилептические приступы, когнитивный регресс и очаговые выпадения функций, которые возникают по мере нарастания атрофии одного полушария. Распространенность синдрома составляет 0,18 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет [12]. Этиология не известна и поэтому выдвигается много теорий по причине развития синдрома. Существует гипотеза об аутоиммунном процессе, так как у части детей обнаружены антитела к GLUR3 (субъединица AMPA рецепторов) [6]. Есть гипотезы, говорящие о том, что заболевание является очаговой вирусной инфекцией или очаговым воспалительным процессом [6, 13]. Существуют данные о том, что наличие фокальной дисплазии коры служит предрасполагающим фактором развития синдрома [14].

Заболевание наиболее часто встречается в возрасте 6–8 лет, хотя наблюдается и у младенцев и у взрослых. К провоцирующим факторам относят бактериальные и вирусные инфекции и черепно-мозговые травмы. В 50% всех случаев начале заболевания за 6 мес предшествует воспалительный эпизод (ОРВИ, отит, тонзиллит). Затем наступает первая стадия заболевания, в которой манифестируют простые моторные или соматосенсорные приступы, иногда с вторичной генерализацией, у 20% пациентов бывает эпилептический статус [15]. Во второй стадии (она называется острой, продолжительность ее индивидуальна и колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет) постепенно нарастает частота эпилептических приступов — до 10 и более в день. Приступы, как правило, затрагивают одну и ту же часть тела, часто отмечается постприступный парез, который потом становится постоянным

и наблюдается вне приступа. У 50% детей развивается особый тип приступа — *epilepsia partialis continua* — практически постоянные ритмичные мышечные сокращения, возникающие в какой-то ограниченной части тела и сохраняющиеся в течение часов, дней и даже лет. У пациента становится очевидным интеллектуальный регресс. Выраженная интеллектуальная недостаточность может возникнуть как через месяцы, так и через годы. Такая клиническая ситуация (частые приступы, регресс развития, двигательные нарушения) может существовать годы. Потом наступает третья стадия заболевания (резидуальная), когда приступы идут на спад, интеллектуальные, двигательные и речевые нарушения сохраняются, но не прогрессируют. У пациента формируется стойкий неврологический дефицит в виде гемипареза (ребенок утрачивает тонкие движения в кисти руки, развивается гемипаретическая походка), умственная отсталость, возможны речевые нарушения (дисфазия и дизартрия) при локализации процесса в доминантном по речи полушарии и дефекты полей зрения [12, 13, 15].

Лабораторная диагностика. У 50% пациентов при люмбальной пункции находят небольшое повышение содержания белка и незначительное увеличение количества лейкоцитов в ликворе. Важным диагностическим критерием является динамика изменений по данным МРТ головного мозга — прогрессирующая гемиатрофия, обычно начинающаяся в височно-инсулярной области, вызывает увеличение височного рога и сильвиевой извилины. Возможны изменения сигнала от белого вещества. По мере течения болезни атрофия нарастает (особенно быстро в острую фазу болезни), постепенно атрофируется все полушарие, иногда атрофия носит двусторонний характер. Типична ипсилатеральная атрофия хвостатого ядра. В отдельных случаях МРТ дефект выглядит как повреждение с высокой интенсивностью сигнала (можно спутать с сосудистой аномалией). При проведении позитронно-эмиссионной томографии в межприступном периоде в пораженном полушарии определяется зона гипометаболизма [12, 13, 15].

Специфические изменения на ЭЭГ отсутствуют, но имеет место характерная их динамика по мере прогрессирования болезни. Нормальная биоэлектрическая активность сменяется аномальной медленно-волновой сначала по одному полушарию, затем по мере развития синдрома — по обоим полушариям (она асимметрична). Характерна мультифокальность эпилептических разрядов, в $\frac{2}{3}$ всех случаев — в пределах одного полушария. У половины пациентов отмечается вторичная билатеральная синхронизация. По мере прогрессирования синдрома характерно распространение патологической активности на второе полушарие [12, 13, 15].

Лечение. Антиэпилептические препараты назначаются, но, как правило, их эффект носит временный характер. До сих пор единственным излечивающим

методом является радикальное нейрохирургическое вмешательство, которое может проводиться в виде как гемисферэктомии, так и функциональной гемисферотомии. Гемисферэктомия демонстрирует лучшие результаты, пациенты способны в 70–80% случаев избавиться от приступов [12]. В то же время при этой операции неизбежны гемипарез и гемианопсия. Видимо, у отдельных пациентов возможны резекции меньшего объема. Время хирургического вмешательства — вопрос дискуссионный. Предполагается, что чем раньше оно будет проведено, тем лучше будет психоречевое развитие ребенка. Поэтому наиболее целесообразным считается прибегать к вмешательству, если у пациента происходит регресс психоречевого развития [12]. Вопрос в пользу нейрохирургии легче решается, если гемипарез уже сформирован.

Всегда имеет смысл прибегнуть к иммуномодулирующей терапии. Применяется комбинация введения высоких доз иммуноглобулина и гормональной терапии. Дозы и кратность введения определяются эмпирически, и мы, видимо, можем опираться на протоколы, описанные выше. Сообщается об эффективности применения цитостатиков (такролимуса) у отдельных пациентов. Стимуляция блуждающего нерва может рассматриваться как метод выбора в случаях, когда не показана функциональная гемисферэктомия и неэффективна иммуномодуляция [12].

Опсиклонус-миоклонус-синдром (син. опсиклонус-миоклонус-атаксия-синдром, миоклоническая энцефалопатия, синдром Кинсбурна) — редкий паранеопластический синдром, чаще всего ассоциированный с нейробластомой, одним из проявлений которого служит эпилепсия. В Англии его частота составляет 1:5 млн общего населения [16]. Является иммуннообусловленным состоянием, вызванным перекрестной чувствительностью антител к нейробластому. У 2–3% детей с нейробластомой отмечается данная совокупность симптомов.

Синдром, как правило, развивается в возрасте до 3 лет и начинается остро у здорового ребенка с атаксии и миоклонуса, опсиклонуса, значительной раздражительности и нарушений сна. Опсиклонус представляет собой быстрые, хаотичные, разнонаправленные движения глаз. Поэтому состояние иногда называют синдромом «танцующих глаз». Ребенок становится двигательнo неловким, он довольно быстро перестает сидеть без поддержки и самостоятельно передвигаться, появляются подергивания в конечностях, речевые нарушения. При осмотре очевидны миоклонии в мышцах лица, туловища и конечностей. Характерны проявления атаксии, тремор и дисдиадохокinesis. Мышечная сила, мышечный тонус и сухожильные рефлексы не изменены [17].

Лабораторная диагностика. На ЭЭГ могут регистрироваться эпилептиформные разряды и/или неспецифическое диффузное замедление. МРТ-картина головного мозга, как правило, нормальная.

В ликворе обнаруживается небольшой плеоцитоз, который может сопровождаться незначительным повышением содержания белка у части пациентов. После подтверждения диагноза синдрома необходим тщательный поиск опухоли, для чего проводятся МРТ грудной клетки и живота, ультразвуковое исследование шеи, определяются катехоламины в моче и онконейрональные антитела. Протоколы онкологического наблюдения этих пациентов выходят за рамки данной статьи и описаны в доступной литературе [16–18].

Лечение. Обычно используется преднизолон вточной дозе 1–2 мг/кг в течение нескольких недель до тех пор, пока не происходит обратное развитие симптомов. Тогда постепенно доза снижается в течение недель или месяцев. Во многих случаях персистирующее или рецидивирующее течение синдрома требует гормональной терапии в течение нескольких лет. У пациентов, резистентных к преднизолону, может использоваться пульсовая терапия высокими дозами дексаметазона [16]. Описана эффективность внутривенно вводимых иммуноглобулинов у части пациентов, а также ритуксимаба и других цитостатиков.

Прогноз. Неврологический прогноз не зависит от прогноза онкологического. Небольшой процент пациентов могут поправиться полностью. У большинства даже при адекватном лечении формируется двигательный дефицит разной степени тяжести и интеллектуальные расстройства. Тяжесть нарушений может нарастать во время интеркуррентных инфекций.

Острые энцефалопатии с иммунообусловленным эпилептическим статусом — такое название для группы редких эпилептических синдромов предложила R. Nabbaout в 2011 г. [19]. Группа включает в себя два эпилептических синдрома, которые, возможно, являются вариантами течения одного и того же состояния:

1. Синдром фебрильно-провоцируемой рефрактерной энцефалопатии (FIRE от англ. Fiver-Induced Refractory Epileptic Encephalopathy Syndrome). В настоящий момент считается, что к этому синдрому относится и синдром разрушительной эпилепсии у детей школьного возраста (DESK от англ. Devastating Epilepsy of School-aged Children). Этиология синдрома неизвестна. Предполагается, что имеет место воспаление, которое приводит к выбросу медиаторов воспаления, это запускает судороги и статус, последний в свою очередь усиливает явления воспаления.

Возраст развития синдрома самый разный. Заболевание начинается остро — у неврологически здорового ребенка после перенесенной инфекции (в 96% случаев) развивается рефрактерный эпилептический статус, который может продолжаться несколько дней или недель. Статус может быть как фокальным, так и генерализованным. После выхода из статуса формируется фармакорезистентная эпилепсия и грубый когнитивный дефицит [19, 20].

Лабораторная диагностика. В ликворе определяется минимальный плеоцитоз, специфические ан-

титела отсутствуют. На ЭЭГ фиксируется фокальная или мультифокальная активность, часто в перисильвиарных зонах. МРТ-картина головного мозга на начальных стадиях нормальная, позже могут возникать изменения сигнала в области медиального виска и атрофия медиальных отделов височных долей у 50% пациентов [19].

Лечение. Приступы нечувствительны к антиэпилептическим препаратам. Часто для купирования требуется тиопенталовый наркоз, при уменьшении анестезии и попытке отказа от нее приступы рецидивируют. Иммуносупрессивная терапия неэффективна. Иногда помогает кетогенная диета [19].

Прогноз неблагоприятный. Летальность составляет 30%. Постепенно в течение недель или месяцев приступы становятся реже и могут потом прекратиться. Многие дети в дальнейшем страдают умственной отсталостью.

2. Гемиконвульсий-гемиплегии-эпилепсии синдром (ННЕ-синдром — от англ. Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy) — редкий синдром с развитием у ребенка на фоне фебрильной болезни гемиклонического статуса. Считается, что его частота в последние годы уменьшилась, что связывается с успехами в лечении эпилептического статуса. Точные механизмы его развития неизвестны. В качестве возможных этиологических факторов упоминаются венозный тромбоз, очаговые изменения строения коры, описываются и идиопатические случаи [21].

Заболевание начинается с пролонгированных клонических судорог, как правило, имеющих четкий фокальный компонент. После судорог формируется центральная гемиплегия, иногда в сочетании с другими очаговыми симптомами, например, с моторной афазией. После периода отсутствия приступов разной продолжительности возникают спонтанные приступы, как правило, сложные фокальные, исходящие из височной доли [21, 22].

Лабораторная диагностика. В разгар заболевания приступные разряды заключаются в ритмичных медленных волнах с частотой 2–3 в 1 с (билатеральных, но с акцентом по амплитуде по пораженному полушарию) в сочетании со спайками, спайк-медленными разрядами и быстрой активностью с частотой 10 Гц. После статуса развивается дельта-замедление в пораженном полушарии или реже период подавления основной биоэлектрической активности. В дальнейшем характерна мультифокальность эпилептиформных разрядов на межприступной ЭЭГ. На МР-томограмме головного мозга регистрируется повышение сигнала в T2-режиме, часто захватывающее полушарие целиком и иногда вызывающее смещение срединных структур мозга. По сути, это явления отека всего полушария. После острой фазы заболевания развивается атрофия полушария [21, 22].

Лечение в острой фазе сводится к борьбе с эпилептическим статусом и с отеком головного мозга.

По выходе из эпилептического статуса пациенты, как правило, продолжают получать антиэпилептическую терапию перорально. При развитии в дальнейшем фармакорезистентности эпилепсии может оказаться эффективным нейрохирургическое вмешательство [21, 22]. В отличие от вышеописанных заболеваний и синдромов эффективность иммунномодулирующей терапии не доказана. Показана ранняя и адекватная реабилитация двигательных нарушений (гемиплегии) [21].

Прогноз изучен недостаточно в связи с редкостью синдрома. Большинство пациентов в дальнейшем страдают умственной отсталостью. Прогноз двигательного дефицита вариабелен. Гемиплегия может стать практически незаметной у некоторых пациен-

тов, у других — формируется стойкий двигательный дефект [21, 22].

Заключение

Эпилептогенез и воспаление являются взаимосвязанными процессами, о чем свидетельствует наличие иммуннообусловленных эпилепсий. Увеличивающийся объем знаний о роли воспаления в генезе эпилепсии открывает пути для разработки новых препаратов с принципиально другими мишенями эпилептогенеза. Ближайшее будущее покажет, действительно ли противовоспалительные агенты обладают реальной эффективностью при эпилепсии и могут ли они давать не только лечебный, но и профилактический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T.Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 1: 31–40.
2. Riazi K., Galic M.A., Pittman Q.J. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res* 2010; 89: 34–42.
3. Ravizza T., Balosso S., Aronica E., Vezzani A. Epilepsy: Mechanisms, Models, and Translational Perspectives. J.M. Rho (ed). Boca Raton: CRC Press 2010; 45–59.
4. Armangué T., Petit-Pedrol M., Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol* 2012; 27: 11: 1460–1469.
5. Dalmau J. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1: 63–74.
6. Bien C.G., Vincent A. Immune-mediated pediatric epilepsies. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 111 (3rd series) Pediatric Neurology Part I. O. Dulac, M. Lassonde, H.B. Sarnat (eds). Elsevier B.V., 2013; 565.
7. Haberlandt E., Bast T., Ebner A. et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2011; 96: 186–191.
8. Darnell R.B., Posner J.B. A new cause of limbic encephalopathy. *Brain* 2005; 128: 1745–1746.
9. Yu H.G., Lee J., Seo D.W., Lee M. Clinical Manifestations and Treatment Response of Steroid in Pediatric Hashimoto Encephalopathy. *J Child Neurol* 2014; 29: 938–942.
10. Gul Mert G., Horoz O.O., Herguner M.O. et al. Hashimoto's encephalopathy: four cases and review of literature. *Inter J Neurosci* 2014; 124: 4: 302–306.
11. Olmez I., Moses H., Sriram S. et al. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* 2013; 331: 67–71.
12. Varadkar S., Bien C.G., Kruse C.A. et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014; 13: 195–205.
13. Ramaswamy V., Walsh J.G., Sinclair D.B. et al. Inflammasome induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *J Neuroinflammation* 2013; 13: 10: 152.
14. Wang D., Blümcke I., Gui Q. et al. Clinico-pathological investigations of Rasmussen encephalitis suggest multifocal disease progression and associated focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2013; 15: 1: 32–43.
15. Dawodu C.O., Akinbo D.D. Rasmussen's encephalitis. *Niger J Clin Pract* 2013; 16: 1: 113–115.
16. Pike M. Opsoclonus-myoclonus syndrome. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 112 (3rd series) Pediatric Neurology Part II O. Dulac, M. Lassonde, H.B. Sarnat (eds). Elsevier B.V., 2013; 1209–1211.
17. Байдун Л.В., Семькина Л.И., Петрухин А.С. и др. Опсоклонус-миоклонус-синдром у детей. *Журн неврол и психиат* 2007; 2: 4–11. (Baidun L.V., Semikina L.I., Petruhin A.S. et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome u detei. *Zhurn Nevrol i Psikhiatr* 2007; 2: 4–11.)
18. Sahu J.K., Prasad K. Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pract Neurol* 2011; 11: 160–166.
19. Cross J.H. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia* 2012; 53: Suppl 4: 3–8.
20. Сивкова М.Н., Богданов Э.И., Зайкова Ф.М. и др. Фебрильно-обусловленная рефрактерная эпилептическая энцефалопатия у детей. *Журн неврол и психиат* 2013; 113: 6: 11–16. (Sivkova S.N., Bogdanov E.I., Zaykova F.M. et al. Fever-induced refractory epileptic encephalopathy of children. *Zhurn Nevrol i Psikhiatr* 2013; 113: 6: 11–16.)
21. Auvin S., Bellavoine V., Merdaru D. et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: Current understandings. *Eur J Pediatr Neurol* 2012; 16: 5: 413–421.
22. Tenney J.R., Schapiro M.B. Child Neurology: Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology* 2012; 79: e1–e4.

Поступила 21.05.15

Синдром Барта

И.В. Леонтьева, Ю.М. Белозеров, Е.А. Николаева

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

Barth syndrome

I.V. Leontyeva, Yu.M. Belozеров, E.A. Nikolaeva

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

Синдром Барта является X-сцепленным рецессивным заболеванием, которое характеризуется кардиомиопатией, скелетной миопатией, задержкой роста, нейтропенией и увеличенным содержанием в моче 3-метилглутаконовой кислоты. Синдром Барта был впервые описан как болезнь митохондрий, приводящая к нейтропении, а также скелетной и сердечной миопатии. Более глубокое понимание патогенеза заболевания связано с разработкой его основных генетических механизмов. Мутации в гене TAZ (Xq28) приводят к потере его функции, нарушению структуры кардиолипина и отвечают за фенотип синдрома Барта. Пациенты подвержены угрожающей жизни бактериальной инфекции и сепсису вследствие нейтропении; развивающаяся сердечная недостаточность обусловлена кардиомиопатией, синдромом некомпактного миокарда. Тактика ведения больных в последние годы претерпела изменения, что привело к повышению продолжительности их жизни.

Ключевые слова: дети, синдром Барта, дилатационная кардиомиопатия, некомпактный левый желудочек, аритмия, миопатия, задержка роста, нейтропения, 3-метилглутаконовая ацидурия, лечение.

Barth syndrome is an X-linked recessive disease characterized by cardiomyopathy, skeletal myopathy, growth retardation, neutropenia, and 3-methylglutaconic aciduria. The Barth syndrome was first described as a mitochondrial disease leading to neutropenia and skeletal and cardiac myopathy. A deeper insight into the pathogenesis of the disease is associated with the development of its main genetic mechanisms. Mutations in the TAZ gene (Xq28) give rise to a loss of its function and to abnormalities in the cardiolipin structure and are responsible for the phenotype of Barth syndrome. Patients are susceptible to life-threatening bacterial infection and sepsis due to neutropenia; evolving heart failure is caused by cardiomyopathy, non-compact myocardium syndrome. Patient management tactics have recently undergone changes, resulting in longer survival.

Key words: children, Barth disease, dilated cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, arrhythmia; myopathy, growth retardation, neutropenia, 3-methylglutaconic aciduria, treatment.

Синдром Барта характеризуется клинической триадой симптомов: кардиомиопатия, скелетная миопатия и нейтропения. Синдром был впервые описан Питером Бартом (P. Barth) в 1983 г. на основании наблюдения за большой голландской семьей с высокой младенческой смертностью, причинами которой являлись инфекции или прогрессирующая сердечная недостаточность, при этом для новорожденных было характерно сочетание кардиомиопатии, скелетной миопатии и нейтропении [1]. Возможно, первое описание заболевания относится к 1979 г. [2], когда авторы сообщили о случае X-сцепленной рецессивной кардиомиопатии с аномальными митохондриями. В настоящее время в мировой литературе широко используется термин «синдром Барта» (OMIM #302060). R. Kelley и соавт. к типичной триаде симптомов добавили органическую ацидурию

и описали парциальные фенотипы (изолированная нейтропения и отсутствие кардиомиопатии) [3]. Отсутствие поражения сердца у пациентов с синдромом Барта отмечено крайне редко – в 6% случаев [4]. Синдром Барта является причиной гибели плодов мужского пола из-за выкидышей или мертворождения [5].

Синдром Барта имеет уникальный патогенез: это единственное известное заболевание человека, при котором первичным дефектом является ремоделирование кардиолипина – фосфолипида мембраны митохондрий [6]. Болезнь поражает многие системы организма [7].

Распространенность

Во всем мире в 2012 г. по данным регистра больных с синдромом Барта (Barth Syndrome Foundation Registry, BSF) было известно о 151 больном. В США каждый год диагностируют около 10 новых случаев. Частота синдрома составляет 1/300 000–400 000 рожденных живыми [8]. Нет расовых или этнических различий.

В 1999 г. появилось описание пяти неродственных семей с синдромом Барта, выявленных в Юго-Западной Англии и Южном Уэльсе в течение 7 лет [9]. В дальнейшем было сообщено о 13 больных из 8 неродственных семей в данной региональной

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:33–41

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н., проф., гл.н.с. того же отдела
Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний того же учреждения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

популяции численностью 6 000 000. При этом потенциальная расчетная частота синдрома составляет 1/140 000 живорожденных или 0,22/100 000 человек (колебания <1–9/1 000 000) [10]. По данным специализированного регистра (2011), в Великобритании случаи синдрома Барта были диагностированы в 30 семьях, в 17 из них мальчики или мужчины живы до настоящего времени [10]. По-видимому, истинная частота синдрома более высокая, так как часть случаев с умеренной выраженностью клинических синдромов или внезапной смертью остается недиагностированной.

Генетические аспекты

Основной генетический дефект при синдроме Барта — мутация в гене тафазина (TAZ, прежнее название гена — G4.5) [11]. Ген включает 11 экзонов и расположен на длинном плече X-хромосомы — Xq28 [12]. Установлено более 120 различных мутаций гена TAZ [13]. Основные мутации, выявленные у больных французской когорты, представлены в таблице [14].

Большинство мутаций гена TAZ — миссенс-мутации, небольшие инсерции или делеции. Лишь у ряда пациентов имеется потеря крупного экзона или (в одном случае) отсутствует весь ген [15]. Мутации были зарегистрированы во всех экзонах гена TAZ, в том числе вариант неизвестного значения выявлен в экзоне 5 [16]. Генотип/фенотип корреляции до сих пор не определены, наблюдается вариабельность проявлений у больных в одной семье [17]. У 13% мальчиков была установлена вновь возникшая мутация *de novo* [13]. В остальных случаях женщины являются носительницами мутантного гена, при этом у них есть 50% вероятность передать несущий мутацию ген сыновьям. Все дочери женщин-носительниц здоровы,

Таблица. Типы мутаций гена TAZ у 22 больных с синдромом Барта на примере французской когорты [14]

Локализация	Изменение нуклеотидной последовательности	Дефект белка	Тип мутации
Экзоны 1–5	Del exon 1-5		Делеция экзонов
Экзон 2	c.143delinsGG	p.Glu48fsX	Сдвиг рамки считывания
Экзон 3	c.280C> A	p.Arg94Ser	Миссенс-мутация
Экзон 3	c.281G> A	p.Arg94His	» »
Экзон 4	c.356T> G	p.Val119Gly	» »
Экзон 6	c.478A> T	p.Lys160X	Нонсенс-мутация
Экзоны 6–11	del exon 6-11		Делеция экзонов
Экзон 8	c.589G> A	p.Gly197Arg	Миссенс-мутация
Экзон 8	c.589G> T	p.Gly197Trp	» »
Экзон 8	c.646G> A	p.Gly216Arg	» »
Экзоны 8–9	del exon8-9		Делеция экзонов
Экзон 9	c.659_660dupGTCC	p.Leu221fsX	Сдвиг рамки считывания
Интрон 9	c.700-1G> A	p.?	Дефект сплайсинга
Интрон 10	c. 778-1G> T	p.?	То же

но половина из них также являются носительницами мутантного гена. В отдельных случаях был документирован гонадный мозаицизм [18].

Крайне редко симптомы синдрома Барта выявляются у женщин в связи с нарушенной X-инактивацией. Имеется сообщение о женщине с синдромом Барта и аномалиями обеих X-хромосом [19].

Патофизиология

Ген TAZ кодирует ацилтрансферазу, которая катализирует ремоделирование кардиолипина в митохондриальных мембранах [20]. Конфигурация ацил-цепей кардиолипина является тканево-специфической. Кардиолипин с четырьмя линолеил-фрагментами (тетралинолеил-кардиолипин, L4–CL) преимущественно локализуется в тканях с высоким окислительным потенциалом. В сердечной и скелетных мышцах L4–CL составляет до 70–80% от общего кардиолипина [21]. При мутациях гена TAZ снижается образование L4–CL в пользу молекул кардиолипина разного ацильного состава. В результате накапливаются его промежуточные виды, несущие 3, а не 4 линолеил-группы (monolysocardiolipins, MLCL) [22]. Это приводит к значительному повышению соотношения MLCL: L4–CL [23], что служит основой для разработанного в настоящее время чувствительного теста диагностики синдрома Барта [24].

Кардиолипин играет важную роль в поддержании структуры мембраны митохондрий [25], взаимодействует с рядом митохондриальных белков [26], а также участвует в митохондриальном апоптозе [27]. Так, кардиолипин стабилизирует суперкомплекс дыхательной цепи и оптимизирует выработку энергии в митохондриях [28]. Значение кардиолипина в поддержании митохондриальной целостности подтвер-

жадается различной степенью структурных и функциональных нарушений митохондрий, выделенных из клеток больных с синдромом Барта [29].

Изучение патогенеза синдрома Барта у человека до недавнего времени было затруднено отсутствием экспериментальной модели у млекопитающих. Для исследования используются культивируемые клетки, а также метаболические субстанции пациентов [30]. В 2010 г. с использованием технологии РНК-интерференции была создана мышинная модель синдрома Барта [31].

Клинические проявления

Типичные признаки заболевания включают кардиомиопатию, скелетную миопатию, нейтропению, задержку роста и повышение экскреции с мочой 3-метилглутаконовой кислоты (другое название синдрома Барта — 3-метилглутаконовая ацидурия 2-го типа) [3]. Информация о синдроме Барта в основном собрана из описания отдельных клинических случаев. Относительно недавно был представлен подробный анализ результатов наблюдения достаточно большой серии — 34 и 73 больных [4, 32], что значительно расширило представления о фенотипических проявлениях заболевания.

Клинические признаки синдрома Барта (типичные признаки отмечены звездочкой):

Сердечно-сосудистые

- дилатационная кардиомиопатия;
- некомпактный миокард левого желудочка;
- удлинённый корригированный интервал $Q-T$ (QTc);
- фиброэластоз эндокарда;
- желудочковая аритмия/внезапная сердечная смерть;
- неуточнённая кардиомиопатия;
- гипертрофическая кардиомиопатия.

Нейромышечные:

- задержка моторного развития;
- проксимальная миопатия;
- патологическая утомляемость;
- непереносимость нагрузок.

Неврологические:

- трудности в обучении;
- дефицит внимания;
- инсульт (сердечная эмболия).

Гематологические и инфекционные:

- нейтропения;
- рецидивирующие афтозные язвы и боль в деснах;
- перианальный дерматит;
- периодические бактериальные инфекции;
- септицемия.

Эндокринные и метаболические:

- 3-метилглутаконовая ацидурия;
- конституциональная задержка роста и костного возраста;
- задержка полового созревания;
- гипохолестеринемия;
- гипогликемия;

- лактацидоз (часто сопутствует сердечной недостаточности);
- остеопения.

Желудочно-кишечные:

- проблемы вскармливания;
- эпизодическая или хроническая диарея.

Дисморфичные черты:

- глубоко посаженные глаза;
- полные щеки;
- оттопыренные уши (в старшем возрасте).

Плод:

- кардиомиопатия;
- водянка плода;
- выкидыши и мертворождения мужского пола.

Кардиальные нарушения

Кардиомиопатия является основным клиническим признаком синдрома Барта с высокой распространенностью в раннем возрасте. Данные регистра BSF показывают, что 70% пациентов с синдромом Барта имеют кардиомиопатию на первом году жизни (большинство из них — в первые 6 мес жизни) [32]. Преобладает дилатационная кардиомиопатия часто с фиброэластозом эндокарда [12]. Половина больных имеют выраженную трабекулярность левого желудочка, что является признаком синдрома некомпактного миокарда. По данным динамического эхокардиографического наблюдения за 22 пациентами с синдромом Барта с рождения и до 10-летнего возраста выявлена незначительная положительная динамика конечного диастолического диаметра левого желудочка, фракции выброса и фракции укорочения; при этом масса миокарда достоверно уменьшалась [14]. Возможно сочетание дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии [10, 14, 33]. Значительно реже сообщается об изолированной гипертрофической кардиомиопатии [10, 33, 34]. Левый желудочек может ремоделироваться с возрастом. Умеренная дилатация полости при взрослении ребенка трансформируется в гипертрофию миокарда [33].

До последнего времени синдром Барта плохо диагностировали. Ретроспективный анализ, проведенный в Австралии, позволил предположить, что 4,8% мальчиков, наблюдавшихся в 1987–1996 гг. с диагнозом кардиомиопатии, имели синдром Барта [35]. По данным регистра детской кардиомиопатии США (Pediatric Cardiomyopathy Registry of the USA), по-видимому, 3–5% всех мальчиков с кардиомиопатией страдают синдромом Барта.

Учитывая высокую склонность к инфекционным заболеваниям на фоне нейтропении, начальные проявления патологии сердца у пациентов с синдромом Барта нередко принимаются за вирусный миокардит. В связи с этим особое внимание следует уделять мальчикам с диагнозом вирусного миокардита для своевременного исключения синдрома Барта, особенно в тех случаях, когда присутствует нейтропения.

Следует отметить, что хотя кардиомиопатия служит ключевым клиническим признаком синдрома Барта, не у всех пациентов есть поражение сердца. С. Spence и соавт. сообщили о 3 пациентах в возрасте 3, 5 и 17 лет, которые никогда не имели кардиомиопатии, несмотря на больших родственников с клинически значимой кардиомиопатией [33].

Лечение кардиомиопатии направлено на коррекцию симптомов сердечной недостаточности. Как правило, пациенты с синдромом Барта дают хороший ответ на применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов, у более половины пациентов нормализуются фракции выброса левого желудочка и диастолический объем [4]. Вместе с тем ряд пациентов рефрактерны к проводимой терапии либо при изначально хорошей динамике после нескольких месяцев или лет стабильности отмечается ухудшение, что требует трансплантации сердца [32]. Возраст на момент трансплантации сердца варьирует от 1–2 лет до 10–15 лет по данным регистра BSF [8].

У больных существует риск желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти, который зависит от тяжести кардиомиопатии [36]. С. Spence и соавт. обнаружили, что 9 (13%) из 70 пациентов имели документированные желудочковые аритмии, что потребовало применения кардиодефибриллятора [37]. Большинство зарегистрированных жизнеугрожающих аритмий выявлены у детей старшего возраста. Однако имеются указания на 2 случая внезапной смерти, обусловленной желудочковой аритмией, у детей раннего возраста [37]. Предпосылки для электрической нестабильности миокарда создает удлинение интервала QTc , которое было выявлено у 43% пациентов [37]. Удлиненный интервал QTc отмечен у детей с синдромом Барта как при гипертрофической, так и при дилатационной кардиомиопатии. Причиной электрической нестабильности миокарда возможно служит миофибриллярная дезорганизация [38, 39], а также нарушения эндоплазматической сети и митохондрий, влияющие на транспорт кальция в кардиомиоцитах и проводящих клетках на фоне нарушений строения и функции кардиолипина [31].

Нейтропения

Нейтропения обнаруживается как постоянный или транзиторный признак у 90% пациентов с синдромом Барта, она может быть выявлена даже у новорожденных в пуповинной крови [1, 39]. Вместе с тем у 10% пациентов уровень и функции нейтрофилов в течение длительных периодов наблюдения остаются не нарушенными. Механизм нейтропении продолжает изучаться. По данным стерильной пункции, нейтропения связана с прекращением роста миелоцитов [1] и компенсаторным моноцитозом в периферической крови [3]. Выдвинута гипотеза, что причиной нейтропении является усиленный апоптоз нейтрофилов [40, 41].

Абсолютные значения нейтрофилов у некоторых мальчиков варьируют в относительно узком диапазоне, другие имеют широкие и непредсказуемые колебания уровня нейтрофилов. Это затрудняет лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, который широко используется у пациентов с нейтропенией (в регистре BSF сообщено об использовании колониестимулирующего фактора у половины пациентов с синдромом Барта) [32]. Нейтропения у пациентов может быть острой и хронической или циклической, но чаще всего она кратковременная [9]. Нейтропения предрасполагает к развитию различных бактериальных инфекций — от длительных инфекций верхних дыхательных путей, язв в полости рта, воспаления десен, перианального дерматита и до сепсиса и полиорганной недостаточности. Вместе с тем на фоне инфекционного заболевания уровень нейтрофилов может повышаться до нормального или супернормального значения [3].

Сочетание тяжелой нейтропении, кардиомиопатии, митохондриальной дисфункции, низкой мышечной массы, склонности к гипогликемии и молочнокислому ацидозу повышает вероятность смерти на фоне тяжелой бактериальной инфекции [1].

Неврологические расстройства и скелетная миопатия

Скелетная миопатия характерна для синдрома Барта. У большинства мальчиков имеет место задержка двигательных функций [39, 42]. Развивается мышечная слабость преимущественно проксимального типа, дистальная мышечная слабость не характерна [4]. Пациенты с синдромом Барта могут ходить, но часто не в состоянии демонстрировать нормальную физическую активность, например, пинать мяч или бегать. Впоследствии, между 40 и 50 годами, развивается тяжелая хроническая миопатия с умеренным повышением уровня креатинфосфокиназы в крови [17]. При биопсии скелетной мышцы определяется накопление липидов в миоцитах [14].

Мальчики, как правило, не имеют классического для миопатии лица. Сниженный мышечный тонус может привести к формированию поясничного лордоза. Типично заметное снижение мышечной массы. Серьезной проблемой является утомляемость, и некоторые мальчики используют передвижные средства (коляски). Ограничения функциональных возможностей имеют многофакторный генез — нарушение сердечного резерва, уменьшение утилизации кислорода скелетными мышцами [33].

Данные мышечной биопсии при синдроме Барта не имеют специфических особенностей. Возможно накопление липидных вакуолей, атрофия волокон I типа, расширение субсарколемальных пространств, появление аномальных митохондрий и различные изменения комплексов дыхательной цепи [43].

Результаты нейропсихологического тестирования выявляют у части больных нарушения зрительно-пространственной ориентации [44]. Установлен повышенный риск развития инсультов на фоне тяжелой хронической сердечной недостаточности [45].

Метаболические нарушения

Биохимическим маркером синдрома Барта служит 3-метилглутаконовая ацидурия, которая может сочетаться с повышенной почечной экскрецией 3-метилглутаровой кислоты. Обе органические кислоты представляют собой метаболиты L-лейцина — аминокислоты с разветвленной углеродной цепью. При количественном анализе органических кислот у многих мальчиков с синдромом Барта обнаруживается выраженное (5–20-кратное) повышение уровня 3-метилглутаконовой кислоты в моче, уровень 3-метилглутаровой и 2-этилгидракриловой кислот также увеличен [3]. Вместе с тем в редких случаях у пациентов содержание в моче 3-метилглутаровой кислоты было нормальным [46]. Отмечена вариабельность экскреции 3-метилглутаконовой кислоты в течение суток [9].

Другими метаболическими нарушениями при синдроме Барта являются низкий уровень преальбумина (79%), снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (56%), гипохолестеринемия (24%), умеренно увеличенный уровень креатинкиназы (15%), молочно-кислый ацидоз, гипогликемия, снижение уровня карнитина и аргинина в плазме, повышение активности сывороточных трансаминаз, гипераммониемия [13, 47]. Лактат-ацидоз и гипогликемия более распространены в неонатальном и раннем детском возрасте. Несколько случаев острой метаболической декомпенсации и смерти были описаны у новорожденных [47].

Для лечения нарушений обмена веществ при снижении уровня карнитина в плазме больным назначают L-карнитин [48]. Применение пантотеновой кислоты оказалось неэффективным [49, 50].

Задержка роста

Задержка роста наблюдается у всех пациентов [4]. Многие факторы могут способствовать задержке роста при синдроме Барта, в том числе плохое питание, диарея, кардиомиопатия, рецидивирующие инфекции. Характерна конституционная задержка роста в комбинации с задержкой полового созревания. Половина пациентов моложе 18 лет имеют массу и длину тела ниже 5-го перцентиля. После 18 лет сохраняется тенденция к снижению массы тела (в среднем 13-й перцентиль; диапазон <1–63%). В то же время в этом возрасте характерно увеличение длины тела, обычно рост достигает нормальных возрастных значений (в среднем 50-й перцентиль; диапазон от 8-го до 90-го перцентиля) [4]. Скачок роста в возрасте 15–21 года может сопровождаться ухудшением функции сердца.

Исследования, проведенные у 22 пациентов в возрасте от 4 мес до 24 лет с синдромом Барта показали субнормальный уровень гормона роста в крови [51]. Обнаружен также дефицит инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-I).

Следует отметить, что не все дети с синдромом Барта имеют нарушения роста и снижение массы тела. С. Spence и соавт. документально подтвердили, что 25% мальчиков в возрасте до 18 лет имели массу выше 20-го перцентиля, более чем у 50% пациентов индекс массы тела был нормальным или повышенным [4].

Проблемы питания

Очень мало информации о проблеме вскармливания при синдроме Барта. Сообщается, что многие дети не спешат переходить на твердую пищу и имеют ротомоторную слабость, что приводит к рвотному рефлексу, плохим навыкам жевания, увеличению интервала между приемами пищи и небольшим объемам порций. По данным BSF регистра, $\frac{1}{3}$ пациентов на определенном этапе нуждаются в введении назогастрального зонда или создании гастростомы [32].

Выкидыши и мертворождения

Информация о первом случае синдрома Барта, распознанном пренатально, была опубликована в 1997 г. [52]. В настоящее время известно, что кардиомиопатия при синдроме Барта может развиваться уже на 18-й неделе беременности [53]. В 6 семьях с синдромом Барта 9 детей были мертворожденными, 14 умерли в раннем возрасте и еще в 9 случаях беременность закончилась выкидышем. Важно отметить, что женщины (с доказанным носительством синдрома Барта) теряют младенцев мужского пола из-за мертворождения или выкидышей во II триместре беременности. Внутритробно формирующаяся кардиомиопатия и возрастнo-зависимая экспрессия гена TAZ подтверждают его роль в жизни эмбриона, плода и новорожденного [52, 53]. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что при кормлении самок с самого начала беременности доксициклином (в результате происходит разрушение TAZ) у их потомства развиваются ранние признаки сердечной диастолической дисфункции, гипертрабекуляция и некомпактный миокард [54]. Поэтому в случае водянки и кардиомиопатии у плода мужского пола следует исключать синдром Барта.

Дисморфология

Мальчики с синдромом Барта имеют значительное сходство в чертах лица, особенно от младенчества до раннего подросткового возраста [55]. В раннем детстве лицо круглое с полными щеками, дети имеют так называемый «ангельский» внешний вид. После полового созревания голова и лицо сужаются, уши становятся более заметными.

Диагностика

Исторически сложилось так, что диагноз синдрома Барта устанавливался при выявлении у мальчиков комбинации кардиоскелетной миопатии, нейтропении и 3-метилглутаконовой ацидурии. Однако зависимость от этой диагностической триады была чревата проблемами. Во-первых, у $1/3$ пациентов нет нейтропении. Во-вторых, уровень 3-метилглутаконовой ацидурии может быть нормальным. Указанные проблемы в диагностике значительно уменьшились после внедрения определения соотношения монолизокардиолипина (Monolysocardiolipin – MLCL) и тетралиноил-кардиолипина (tetralinoleyl-cardiolipin – CL4), определяемых с помощью высокочувствительной жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии. Соотношение MLCL/CL4 у здоровых детей $<0,006$ (0,004–0,009), у пациентов с синдромом Барта оно превышает 2,52 (1,51–4,22). Значения CL4 у здоровых >132 пмоль/мг (95 % CI 100–169), что в 4–5 раз выше, чем у пациентов с синдромом Барта.

Значительным преимуществом этого метода является возможность определения данных параметров в различных клетках и тканях, в том числе в высушенных каплях крови на бумажных бланках (технология сухого пятна) [7, 39]. Это соотношение показывает 100%-ю диагностическую чувствительность и специфичность для пациентов с синдромом Барта [7, 56]. Но на сегодняшний день метод используется только в нескольких центрах по всему миру. Анализ кардиолипинового соотношения позволяет поставить окончательный диагноз по намного более низкой цене, чем молекулярно-генетическое исследование, и теперь может считаться основным компонентом обследования лиц мужского пола с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, особенно новорожденных и грудных детей. Аномальное соотношение кардиолипина указывает на наличие мутации гена TAZ, и данное исследование может быть использовано с целью генетического тестирования. Важно отметить, что в панели для генетического скринирования пациентов с дилатационной кардиомиопатией и некомпактным миокардом левого желудочка рекомендуется включать скрининг на мутации гена TAZ.

Таким образом, для диагностики синдрома Барта используются следующие тесты.

Определение экскреции 3-метилглутаконовой кислоты. Диагноз устанавливается при 5–20-кратном повышении экскреции указанного метаболита. Поскольку исследование неспецифично, для подтверждения диагноза требуется выявление мутации гена TAZ или определение кардиолипинового отношения. В редких случаях при однократном исследовании экскреция 3-метилглутаконовой кислоты у пациентов может быть нормальной. Поэтому отрицательный результат также следует подтверждать молекулярно-генетическим анализом или кардиолипиновым тестом.

Определение отношения монолизокардиолипина/кардиолипина (MLCL: L4–CL). Этот тест имеет наилучшую точность с 100%-й диагностической чувствительностью и специфичностью, но в настоящее время доступен только в нескольких лабораториях. Тестирование может быть выполнено на сухих пятнах крови (отправленных по почте).

Секвенирование гена TAZ. Исследование следует проводить у пациентов с аномальным соотношением кардиолипина или при недоступности кардиолипинового тестирования. Молекулярно-генетическое исследование рекомендуется проводить больным и их родственникам для целей медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики.

Пренатальная диагностика и генетическое консультирование

Клиническое и генетическое обследование играет важную роль в выявлении потенциальных пациентов и семей с синдромом Барта. Синдром Барта следует подозревать при наличии в семье случаев дилатационной кардиомиопатии, ранней детской смерти, выкидышей/мертворождений детей мужского пола (при здоровых родителях).

Имеются единичные сообщения о внутриутробной диагностике синдрома Барта [52]. S. Bleyl и соавт. показали, что ультразвуковое исследование плода не является надежным для прогнозирования некомпактного миокарда левого желудочка [57]. В семьях, имеющих родственников с синдромом Барта, дородовая диагностика осуществляется путем молекулярно-генетического анализа гена TAZ в биоптатах хориона. Кроме того, диагностика может основываться на определении пола плода [58].

Дифференциальный диагноз

Огромное разнообразие клинических признаков, наблюдаемых при синдроме Барта, обуславливает обширный перечень заболеваний, с которыми проводится дифференциальная диагностика. Это особенно верно для юношей с неполным клиническим фенотипом заболевания. При дифференциальной диагностике рассматривают следующие состояния:

- наследственная кардиомиопатия (в том числе аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, X-сцепленная и митохондриально кодируемая формы);
- дилатационная кардиомиопатия эндокринной или метаболической этиологии. Наиболее важной является дифференциальная диагностика с аутосомно-рецессивной дилатационной кардиомиопатией, сочетающейся с атаксией и 3-метилглутаконовой ацидурией (DCMA). Заболевание впервые описано в канадской и финской популяциях в 2006 г. [59,60], обусловлено гомозиготной мутацией в гене DNAJC19, который кодирует белок, локализованный в митохондриях кардиомиоци-

тов. Полагают, что он играет роль в митохондриальном импорте белка [61]. У больных отмечается раннее начало дилатационной кардиомиопатии, некомпактная кардиомиопатия при удлинённом интервале *QTc*, скелетная миопатия, микроцитарная анемия, непрогрессирующая мозжечковая атаксия, дисгенез яичек, недостаточность роста, 3-метилглутаконовая и 3-метилглутаровая ацидурия (3-метилглутаконовая ацидурия 5-го типа). Нейтропения не была описана;

- пищевая кардиомиопатия (в том числе при дефиците тиамина, селена, карнитина и витамина D);
- митохондриальное заболевание;
- циклическая или идиопатическая нейтропения.

Лечение

Стандартное лечение сердечной недостаточности включает использование ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, дигоксина и мочегонных средств, хотя нет никаких опубликованных исследований, анализирующих их эффективность. Все больные нуждаются в длительном наблюдении. Многие пациенты с синдромом Барта положительно реагируют на эту традиционную терапию [39]. Все больные нуждаются в длительном наблюдении для своевременной диагностики нарушений сердечного ритма. Выявление желудочковой аритмии или синкопов требует дополнительного тестирования и рассмотрения вопроса об имплантации кардиодефибриллятора.

В трансплантации сердца нуждались 14% пациентов регистра BSF [61]. Эта процедура показала хорошие результаты, несмотря на высокий предоперационный риск [62]. До получения донорского сердца используют ассистеры (механические устройства типа EXCOR) для левого желудочка [63]. Основные риски включают инсульт за счет формирования сгустков в камерах и инфекцию, которая усугубляется нейтропенией.

У большинства пациентов, даже получающих адекватный рацион питания, в течение первых 2 лет жизни отмечается уменьшение скорости роста. Усиленное питание часто приводит к рвоте, может вызвать отвращение к еде и способствовать ожирению. Добавки кукурузного крахмала могут быть использованы для кормления непосредственно перед сном (как у пациентов с гликогеновой болезнью), чтобы обеспечить альтернативный источник глюкозы и снизить степень гипотрофии мышц в результате ночного голодания [64].

Пациентов с симптоматической нейтропенией обычно лечат путем комбинации подкожного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и назначения антибиотиков, с профилактической целью. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор назначают в дозе 2–3 мкг/кг 1 раз в сутки, кратность приема варьирует от 2 раз в неделю и до ежедневного в зависимости от тяжести нейтропении и ин-

фекции [39]. Цель состоит в том, чтобы не допустить резкой нейтропении и повысить средний уровень нейтрофилов, а не обеспечить постоянно нормальный уровень — это может привести к тяжелой нейтрофилии из-за сильного варьирования количества нейтрофилов при синдроме Барта. У многих пациентов возникают симптоматические улучшения состояния — исчезновение афтозных язв и воспаления десен, уменьшение проявлений бактериальной инфекции и др. Профилактическое применение антибиотиков часто используется, чтобы снизить риск серьезных инфекций, особенно у мальчиков, которые, несмотря на нейтропению, не получают терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.

Информация об эффективности метаболической терапии при синдроме Барта противоречива. До настоящего времени отсутствуют рандомизированные клинические исследования, в которых оценивался бы эффект метаболических препаратов. Представлены данные о возможности использования коэнзима Q_{10} у пациентов с синдромом Барта [61]. В ряде исследований продемонстрирована эффективность применения L-карнитина для улучшения систолической функции сердца [48]. В то же время имеются сообщения об ухудшении состояния больных после введения L-карнитина [49]. Учитывая сведения о низком уровне аргинина при данном синдроме, в ряде работ оценивалась возможность его применения. Показано, что назначение аргинина повышает его уровень в плазме, что сопровождается ускорением роста и улучшением функции сердца [14]. Важную дополнительную роль в лечении и реабилитации больных играют физиотерапевты, логопеды, психологи и учителя.

Прогноз

Ранее синдром Барта рассматривался как заболевание с высокой летальностью в периоде новорожденности и в раннем детстве. Большинство мальчиков с синдромом Барта умирают от сердечной недостаточности или инфекции. По данным регистра BSF, средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет 3,3 года [61]. В случае применения поддерживающей терапии продолжительность жизни увеличивается. Так, если в 2000 г. больные мальчики в возрасте старше 15 лет составляли 10% всех пациентов, то в 2011 г. — 36% [61]. Известны случаи, когда мужчины с синдромом Барта жили до 40–50 лет.

Заключение

Синдром Барта является X-сцепленным рецессивным заболеванием, которое характеризуется клинической триадой симптомов: кардиомиопатия, скелетная миопатия и нейтропения в сочетании с резко увеличенным содержанием в моче 3-метилглутаконовой кислоты. Синдром был впервые описан 32 года назад как митохондриальное заболевание. По рас-

пространенности синдром Барта входит в группу орфанных болезней. В настоящее время достигнут значительный прогресс в исследовании генетических аспектов синдрома. Установлено, что его причиной являются мутации в гене TAZ (Xq28), вызывающие ремоделирование кардиолипина в митохондриальных мембранах и отвечающие за фенотип. Пациен-

ты подвержены угрожающей жизни бактериальной инфекции и сепсису вследствие нейтропении, развивающаяся сердечная недостаточность обусловлена кардиомиопатией, синдромом некомпактного миокарда. Тактика ведения больных в последние годы претерпела изменения, что привело к повышению продолжительности их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barth P.G., Scholte H.R., Berden J.A. et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci* 1983; 62: 327–355.
2. Neustein H.B., Lurie P.R., Dahms B., Takahashi M. An X-linked recessive cardiomyopathy with abnormal mitochondria. *Pediatrics* 1979; 64: 24–29.
3. Kelley R.I., Cheatham J.P., Clark B.J. et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr* 1991; 119: 738–747.
4. Spencer C.T., Bryant R.M., Day J. et al. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: E337–E346.
5. Steward C.G., Newbury-Ecob R.A., Hastings R. et al. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. *Prenat Diagn* 2010; 30: 970–976.
6. Vreken P., Valianpour F., Nijtmans L.G. et al. Defective remodeling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 279: 378–382.
7. Kulik W., van Lenthe H., Stet F.S. et al. Bloodspot assay using HPLC–tandem mass spectrometry for detection of Barth syndrome. *Clin Chem* 2008; 54: 371–378.
8. Barth Syndrome Foundation Website. Frequently Asked Questions. 2006; <http://www.barthsyndrome.org>.
9. Cantlay A.M., Shokrollahi K., Allen J.T. et al. Genetic analysis of the G4.5 gene in families with suspected Barth syndrome. *J Pediatr* 1999; 135: 311–315.
10. Ferreira C., Thompson R., Vernon H. Barth syndrome. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H. et al. *Source: GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2014; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247162/>
11. Bione S., Dadamo P., Maestrini E. et al. A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. *Nature Genet* 1996; 12: 385–389.
12. Ades L.C., Gedeon A.K., Wilson M.J. et al. Barth syndrome – clinical features and confirmation of gene localization to distal Xq28. *Am J Med Genet* 1993; 45: 327–334.
13. Gonzalez I.L. Human tafazzin (TAZ) gene mutation and variation database. Science and Research section. 2012; <http://www.barthsyndrome.org>
14. Rigaud C., Lebre A., Touraine R. et al. Natural history of Barth syndrome: A national cohort study of 22 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 70. doi: 10.1186/1750-1172-8-70.
15. Singh H.R., Yang Z., Siddiqui S. et al. A novel Alu-mediated Xq28 microdeletion ablates TAZ and partially deletes DNL1L in a patient with Barth syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1082–1085.
16. Gonzalez I.L. Barth syndrome: TAZ gene mutations, mRNAs, and evolution. *Am J Med Genet A* 2005; 134A: 409–414.
17. Ronvelia D., Greenwood J., Platt J. et al. Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth Syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 3: 428–432.
18. Chang B., Momoi N., Shan L. et al. Gonadal mosaicism of a TAZ (G4.5) mutation in a Japanese family with Barth syndrome and left ventricular noncompaction. *Mol Genet Metab* 2010; 100: 198–203.
19. Cosson L., Toutain A., Simard G. et al. Barth syndrome in a female patient. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 115–120.
20. Xu Y., Sutachan J.J., Plesken H. et al. Characterization of lymphoblast mitochondria from patients with Barth syndrome. *Lab Invest* 2005; 85: 823–830.
21. Acehan D., Malhotra A., Xu Y. et al. Cardiolipin affects the supramolecular organization of ATP synthase in mitochondria. *Biophys J* 2011; 100: 2184–2192.
22. Valianpour F., Mitsakos V., Schlemmer D. et al. Monolysocardiolipins accumulate in Barth syndrome but do not lead to enhanced apoptosis. *J Lipid Res* 2005; 46: 1182–1195.
23. van Werkhoven M.A., Thorburn D.R., Gedeon A.K., Pitt J.J. Monolysocardiolipin in cultured fibroblasts is a sensitive and specific marker for Barth Syndrome. *J Lipid Res* 2006; 47: 2346–2351.
24. Houtkooper R.H., Rodenburg R.J., Thiels C. et al. Cardiolipin and monolysocardiolipin analysis in fibroblasts, lymphocytes, and tissues using high-performance liquid chromatography–mass spectrometry as a diagnostic test for Barth syndrome. *Anal Biochem* 2009; 387: 230–237.
25. Koshkin V., Greenberg M.L. Cardiolipin prevents rate-dependent uncoupling and provides osmotic stability in yeast mitochondria. *Biochem J* 2002; 364: 317–322.
26. Schlame M., Rua D., Greenberg M.L. The biosynthesis and functional role of cardiolipin. *Prog Lipid Res* 2000; 39: 257–288.
27. Gonzalez F., Gottlieb E. Cardiolipin: setting the beat of apoptosis. *Apoptosis* 2007; 12: 877–885.
28. Klingenberg M. Cardiolipin and mitochondrial carriers. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788: 2048–2058.
29. Acehan D., Khuchua Z., Houtkooper R.H. et al. Distinct effects of tafazzin deletion in differentiated and undifferentiated mitochondria. *Mitochondrion* 2009; 9: 86–95.
30. Whited K., Baile M.G., Currier P., Claypool S.M. Seven functional classes of Barth syndrome mutation. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 483–492.
31. Acehan D., Vaz F., Houtkooper R.H. et al. Cardiac and skeletal muscle defects in a mouse model of human Barth syndrome. *J Biol Chem* 2011; 286: 899–908.
32. Roberts A.E., Nixon C., Steward C.G. et al. The Barth syndrome registry: distinguishing disease characteristics and growth data from a longitudinal study. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 2726–2732.
33. Spencer C.T., Byrne B.J., Bryant R.M. et al. Impaired cardiac reserve and severely diminished skeletal muscle O₂ utilization mediate exercise intolerance in Barth syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H2122–H2129.
34. Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Семенов В.А. и др. Синдром Барта. Рос вестн перинатол и педиатр 1998; 43: 5: 37–42. (Nikolaeva E.A., Leont'eva I.V., Semenov V.A. et al. Barth syndrome. *Ros vestn perinatol i pediat* 1998; 43: 5: 37–42.)
35. Nugent A.W., Daubeney P.E., Chondros P. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1639–1646.

36. Barth P.G., Valianpour F., Bowen V.M. et al. X-linked cardio-skeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet A* 2004; 126A: 349–354.
37. Spencer C.T., Byrne B.J., Gewitz M.H. et al. Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Ped Cardiol* 2005; 26: 632–637.
38. Martin A.B., Garson A.Jr., Perry J.C. Prolonged QT interval in hypertrophic and dilated cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1994; 127: 64–70.
39. Clarke S.L., Bowron A., Gonzalez I.L. et al. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 23. doi: 10.1186/1750-1172-8-23.
40. Aprikyan A.A., Makaryan V., Dale D.C. Molecular studies of neutropenia in Barth syndrome. *Blood* 2007; 110: s967A.
41. van Raam B.J., Kuijpers T.W. Mitochondrial defects lie at the basis of neutropenia in Barth syndrome. *Curr Opin Hematol* 2009; 16: 14–19.
42. Barth P.G., Wanders R.J.A., Vreken P. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) — MIM 302060. *J Pediatr* 1999; 135: 273–276.
43. Takeda A., Sudo A., Yamada M. et al. Barth syndrome diagnosed in the subclinical stage of heart failure based on the presence of lipid storage myopathy and isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1481–1484.
44. Mazzocco M.M., Henry A.E., Kelly R.I. Barth syndrome is associated with a cognitive phenotype. *J Devel Behav Pediatr* 2007; 28: 22–30.
45. Ances B.M., Sullivan J., Weigle J.B. et al. Stroke associated with Barth syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21: 805–807.
46. Marziliano N., Mannarino S., Nespoli L. et al. Barth syndrome associated with compound hemizygoty and heterozygoty of the TAZ and LDB3 genes. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 907–915.
47. Donati M.A., Malvagia S., Pasquini E. et al. Barth syndrome presenting with acute metabolic decompensation in the neonatal period. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 684–684.
48. Ino T., Sherwood W.G., Cutz E. et al. Dilated cardiomyopathy with neutropenia, short stature, and abnormal carnitine metabolism. *J Pediatr* 1988; 113: 511–514.
49. Ostman-Smith I., Brown G., Johnson A., Land J.M. Dilated cardiomyopathy due to type II X-linked 3-methylglutaconic aciduria: successful treatment with pantothenic acid. *Br Heart J* 1994; 72: 349–353.
50. Rugolotto S., Prioli M.D., Toniolo D. et al. Long-term treatment of Barth syndrome with pantothenic acid: a retrospective study. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 408–411.
51. Wilson L.D., Al-Majid S., Rakovsky C., Schwindt C.D. Higher IL-6 and IL6:IGF ratio in patients with Barth syndrome. *J Inflamm (Lond)* 2012; 9: 25. doi: 10.1186/1476-9255-9-25.
52. Cardonick E.H., Kuhlman K., Ganz E., Pagotto L.T. Prenatal clinical expression of 3-methylglutaconic aciduria: Barth syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 983–988.
53. Brady A.N., Shehata B.M., Fernhoff P.M. X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the TAZ gene. *Prenat Diagn* 2006; 26: 462–465.
54. Phoon C.K., Acehan D., Schlame M. et al. Tafazzin knock-down in mice leads to a developmental cardiomyopathy with early diastolic dysfunction preceding myocardial noncompaction. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: jah3-e000455. doi: 10.1161/JAHA.111.000455.
55. Hastings R., Steward C., Tsai-Goodman B., Newbury-Ecob R. Dysmorphology of Barth syndrome. *Clin Dysmorphol* 2009; 18: 185–187.
56. Bowron A., Frost R., Powers V.E. et al. Diagnosis of Barth syndrome using a novel LC-MS/MS method for cardiolipin analysis which is suitable for use in a clinical laboratory. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 5: 741–746.
57. Bleyl S.B., Mumford B.R., Brown-Harrison M.C. et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet* 1997; 72: 257–265.
58. Akolekar R., Farkas D.H., VanAgthael A.L. et al. Fetal sex determination using circulating cell-free fetal DNA (ccffDNA) at 11 to 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2010; 30: 918–923.
59. Davey K.M., Parboosingh J.S., McLeod D.R. et al. Mutation of DNAJC19, a human homologue of yeast inner mitochondrial membrane co-chaperones, causes DCMA syndrome, a novel autosomal recessive Barth syndrome-like condition. *J Med Genet* 2006; 43: 385–393.
60. Ojala T., Polinati P., Manninen T. et al. New mutation of mitochondrial DNAJC19 causing dilated and noncompaction cardiomyopathy, anemia, ataxia, and male genital anomalies. *Pediatr Res* 2012; 72: 432–437.
61. Spencer C.T. Barth Syndrome Registry. USA: Barth Syndrome Foundation; 2011; <http://www.barthsyndrome.org>
62. Mangat J., Lunnon-Wood T., Rees P. et al. Successful cardiac transplantation in Barth syndrome — single-centre experience of four patients. *Pediatr Transpl* 2007; 11: 327–331.
63. Hanke S.P., Gardner A.B., Lombardi J.P. et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy in Barth syndrome: an example of an undulating cardiac phenotype necessitating mechanical circulatory support as a bridge to transplantation. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 1430–1434.
64. Correia C.E., Bhattacharya K., Lee P.J. et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1272–1276.

Поступила 24.06.15

Хронопатологические аспекты расстройств сна и когнитивных функций у детей с нарушениями зрения

И.А. Кельмансон

Институт специальной педагогики и психологии Международного университета семьи и ребенка им. Рауля Валленберга, Санкт-Петербург

Chronopathological aspects of sleep disorders and cognitive dysfunctions in children with visual impairments

I.A. Kelmanson

Institute of Special Pedagogics and Psychology, Raoul Wallenberg International University for Family and Child, Saint Petersburg

Наиболее значимый и заметный ритмический феномен, наблюдаемый в организме человека, — ритм сна–бодрствования и связанные с ним изменения физических и психических процессов. Важнейшими являются так называемые циркадианные ритмы, которые меняются с периодичностью приблизительно 24 ч. Главным циркадианным пейсмекером у млекопитающих является супрахиазматическое ядро гипоталамуса, и из всех стимулов, получаемых этой структурой, максимально изучены световые импульсы. Световые импульсы, не связанные со зрительным восприятием, служат наиболее важными синхронизаторами циркадианных ритмов. У детей с нарушениями зрения отсутствует адекватная световая стимуляция, и, как следствие, с высокой вероятностью формируются нарушения циркадианных ритмов, усугубляются когнитивные нарушения. Рассматриваются важнейшие варианты расстройств сна у детей с нарушениями зрения, обсуждаются их негативные последствия для когнитивных функций ребенка, намечаются возможные подходы к коррекции.

Ключевые слова: дети, когнитивные функции, обучение, слепота, сон, циркадианные ритмы.

The most important and noticeable rhythmical phenomenon observed in the human body is a sleep-wake rhythm and related physical and mental changes. The so-called circadian rhythms that vary over a period of approximately 24 hours are most important. The suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus is a primary circadian pacemaker in mammals; and light pulses out of all stimuli obtained by this structure have been mostly studied. The light pulses unrelated to visual perception serve as the most important synchronizers of circadian rhythms. Children with visual impairments lack adequate photic stimulation and hence circadian rhythm disorders develop and cognitive impairments worsen with a high probability. The most important types of sleep disorders in children with visual impairments are considered; their negative impact on a child's cognitive functions is discussed; possible correction approaches are laid down.

Keywords: children, cognitive functions, education, blindness, sleep, circadian rhythms.

Циркадианные ритмы

Наиболее значимым и заметным ритмическим феноменом, наблюдаемым в организме человека, является ритм сна–бодрствования и связанные с ним изменения физических и психических процессов. Важнейшими являются так называемые циркадианные ритмы. Термин «циркадианный» означает «вокруг дня» и используется для обозначения процессов, которые меняются с периодичностью приблизительно 24 ч, и у человека многие физиологические процессы колеблются именно с указанной периодичностью [1]. Формирование циркадианных ритмов обеспечивается при участии эндогенных факторов, с вовлечением определенных анатомических структур, выполняющих роль своеобразных внутренних «часов» — циркадианных пейсмекеров. Важнейшим циркадианным

пейсмекером у млекопитающих является супрахиазматическое ядро, расположенное в переднем отделе гипоталамуса. Это ядро представляет собой парные образования, локализующиеся по обе стороны третьего желудочка мозга, выше зрительного перекреста. Гипоталамус содержит в своем составе и иные многочисленные ядра, функционально и анатомически связанные с супрахиазматическим ядром и выполняющие ряд важнейших функций. Супрахиазматическое ядро содержит клетки, которые независимо от внешних факторов характеризуются колебаниями электрического заряда (осцилляциями) с периодом, несколько превышающим 24 ч. У отдельных индивидов продолжительность этого периода может несколько отклоняться в сторону как более высоких, так и более низких значений. Поскольку длина циркадианного периода у человека превышает 24 ч, для синхронизации ритмов с темным и светлым временем суток внешние стимулы должны обеспечивать небольшой ежедневный «сдвиг стрелок внутренних часов» на более раннее время. Такие внешние стимулы получили название *zeitgeber* (нем.: задающий время).

Супрахиазматическое ядро человека содержит в своем составе различные структуры, в которых ме-

© И.А. Кельмансон, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:42–50

Адрес для корреспонденции: Кельмансон Игорь Александрович — д.м.н., проф. каф. клинической психологии Института специальной педагогики и психологии Международного университета семьи и ребенка им. Рауля Валленберга

194356 Санкт-Петербург, ул. Большая Озерная, д. 92

диаторами выступают нейропептиды. В частности, имеются нейроны, продуцирующие аргинин-вазопрессин и вазоактивный интестинальный полипептид. Большая клеточная популяция супрахиазматического ядра у человека представлена нейронами, продуцирующими нейротензин. Кроме того, ядро содержит нейроны, продуцирующие нейропептид Y. Все указанные нейропептиды вырабатываются совместно с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), которая присутствует во всех клетках ядра. Воздействие ГАМК в пределах супрахиазматического ядра способно вызывать циклическое подавление активности нейронов [2].

Из всех стимулов, получаемых супрахиазматическим ядром, максимально изученными являются световые импульсы. Наиболее сильным синхронизатором для человека служит свет, причем непосредственно не связанный со зрительным восприятием (так называемое невидуальное восприятие света). Световые стимулы при этом достигают ядра через ретиногипоталамический тракт, который представляет собой моносинаптический путь, соединяющий фоточувствительные ганглионарные и амакриновые клетки сетчатки глаза, содержащие меланопсин, с ЦНС [3]. Определенную роль играют также другие пигменты (криптохром 1 и 2), хотя их участие не является обязательным. Волокна ретиногипоталамического тракта отходят от зрительного перекреста и достигают гипоталамуса в виде медиального и латерального пучков в переднем участке супрахиазматического ядра. Волокна ретиногипоталамического тракта контактируют преимущественно с нейронами, продуцирующими нейротензин и вазоактивный интестинальный полипептид, реже — с нейронами, продуцирующими аргинин-вазопрессин. Световые импульсы достигают центральных нейронов супрахиазматического ядра, что сопровождается высвобождением глутамата и деполяризацией нейронов ядра [2]. Хотя ганглионарные клетки являются важнейшими фотосенсорными элементами, обеспечивающими формирование циркадианных ритмов, палочки и колбочки также отчасти принимают участие в восприятии невидуальной световой информации за счет взаимодействия с ганглионарными клетками сетчатки [4]. У человека максимальное воздействие на супрахиазматическое ядро оказывает монохроматическое излучение с длиной волны 456 нм; затем в порядке убывания следуют волны длиной 472, 500, 520 и 548 нм [5]. На ядро оказывают воздействие другие гипоталамические ядра, а также шов (raphe nucleus), синее пятно, структуры переднего мозга, относящиеся к лимбической системе, и различные гормоны. Афферентная иннервация супрахиазматического ядра перечисленными структурами оказывает не столь сильное влияние на циркадианные ритмы, как свет. Тем не менее она имеет значение для синхронизации циркадианной системы со стимулами, отличающимися от света, такими как уровень мелатонина, температура тела,

соматосенсорные импульсы, двигательная активность [2]. Афферентные связи супрахиазматического ядра схематично представлены на рис. 1.

В свою очередь супрахиазматическое ядро имеет ряд проекционных связей с другими отделами головного мозга. Такие связи существуют, прежде всего, с другими ядрами гипоталамуса, а также со структурами таламуса, базальными отделами переднего мозга и серым веществом, локализованным вокруг силвиева водопровода. Область, названная «субпаравентрикулярная зона», получает импульсы от супрахиазматического ядра и в свою очередь формирует многочисленные проекционные связи. Выявлено также наличие проекционных связей ядра с перивентрикулярным, паравентрикулярным, дорсомедиальными ядрами и передневентральной областями гипоталамуса. Проекционные связи с другими ядрами гипоталамуса предположительно обеспечивают циклическое ингибирующее влияние на нейроны эффекторных систем. Проекционные связи с передним и задним отделами гипоталамуса могут обеспечивать реакцию пробуждения с регуляцией цикла сон—бодрствование и температуры тела [2].

Важной структурой, отвечающей за регуляцию цикла сон—бодрствование, является шишковидная железа (эпифиз), которая в темное время суток выделяет гормон, называемый мелатонином. При отсутствии света дорсальные нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, отвечающего за регуляцию автономных функций, обеспечивают тоническую стимуляцию шишковидной железы [6]. Нейроны паравентрикулярного ядра имеют проекционные связи

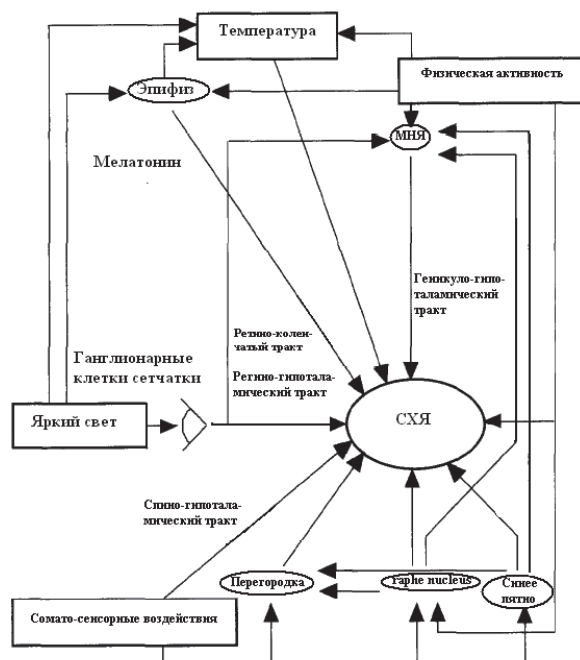


Рис. 1. Схема афферентных проекционных связей супрахиазматического ядра гипоталамуса (СХЯ) [60]. МНЯ — межнужковое ядро.

с нейронами, расположенными в верхнем шейном ганглии, которые в свою очередь имеют проекционные связи с шишковидной железой. Высвобождение норадреналина нейронами верхнего шейного ганглия стимулирует шишковидную железу, следствием чего является усиление выработки мелатонина. При воздействии света нейроны супрахиазматического ядра ингибируют нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, отвечающие за стимуляцию шишковидной железы и выработку мелатонина. Таким образом, свет тормозит выработку мелатонина, а отсутствие света позволяет шишковидной железе осуществлять выработку мелатонина. Не случайно мелатонин иногда именуют гормоном темноты. Мелатонин, выделяемый шишковидной железой, действует по механизму отрицательной обратной связи на нейроны супрахиазматического ядра, тормозя их активность [2]. Схема проекционных связей супрахиазматического ядра представлена на рис. 2.

Супрахиазматическое ядро способствует поддержанию состояния бодрствования за счет активирующих сигналов в дневное время суток и поддержанию сна за счет снижения активирующих влияний в ночное время. Это так называемый **циркадианный процесс** (процесс С) регуляции цикла сон–бодрствование. Другим важнейшим фактором, влияющим на склонность к наступлению сна, является «накопленное бодрствование» (т.е. время, прошедшее с момента окончания предыдущего периода сна). Это так называемый **гомеостатический процесс** (давление сна, процесс S), нарастающий в процессе бодрствования и снижающийся после сна. Указанная двухкомпонентная модель предполагает, что по мере нарастания утомления и повышения потребности во сне (усиления «давления сна») до определенного момента одновременно усиливаются циркадианные сигналы, и это способствует поддержанию бодрствования. Однако затем интенсивность циркадианных сигналов снижается, что приводит к наступлению сна.

Способность к поддержанию состояния бодрствования в норме достигает максимума у детей старшего возраста и взрослых в ранние утренние часы. В послеполуденные часы (от 14:00 до 16:00 ч) отмечается снижение активности, а самый низкий уровень активности отмечается с 16:00 до 18:00 ч. Взаимодействие разнонаправленных процессов (гомеостатического давления сна и циркадианного пробуждающего сигнала) позволяет человеку бодрствовать в дневные часы и спать в ночное время. Секреция мелатонина в ночное время оказывает ингибирующее влияние на супрахиазматическое ядро, что способствует поддержанию сна за счет уменьшения пробуждающих сигналов.

Для оценки периодических колебаний в организме требуются определенные маркеры циркадианной фазы. К числу таких важнейших маркеров относятся **минимальные значения температуры «ядра» тела** (minimal core body temperature, CBTmin.), измеряе-

мой в прямой кишке, и **начало выделения мелатонина с наступлением сумерек** (dim light melatonin output, DLMO). Минимальная температура тела фиксируется примерно за 2 ч до спонтанного пробуждения человека от ночного сна (у большинства индивидов — в 04:00–05:00 ч). Снижение температуры тела во время сна совпадает с повышением уровня мелатонина в плазме. Выделение мелатонина на фоне снижения освещенности начинается примерно за 2–3 ч до отхода ко сну [7]. Ориентировочно можно рассчитать время CBTmin. следующим образом: DLMO + 7 ч. В свою очередь DLMO можно определить по изучению концентрации мелатонина в слюне или плазме крови через заданные интервалы времени при сумеречном освещении в вечерние часы. Можно также осуществлять динамическое наблюдение за уровнем метаболитов мелатонина в моче (6-сульфатоксимелатонина). Пик выделения мелатонина может быть использован в качестве циркадианного маркера, и он фиксируется примерно за 2 ч до CBTmin.

Циркадианная вариация жизненных функций в норме затрагивает и многочисленные характеристики работоспособности. Порог восприятия визуальных

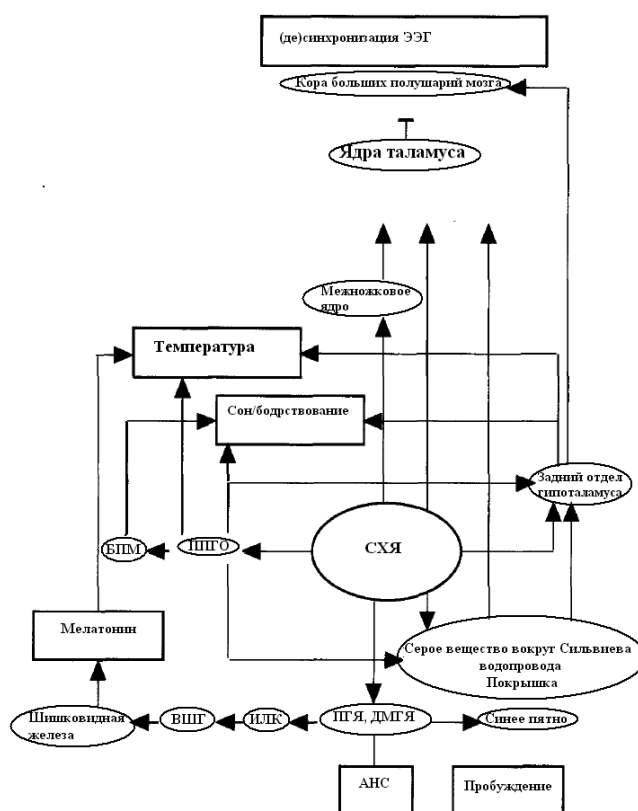


Рис. 2. Схема эфферентных проекционных связей супрахиазматического ядра (СХЯ) [60].

АНС — автономная нервная система; БПМ — базальный передний мозг; ВШГ — верхний шейный ганглий; ДМГЯ — дорсомедиальное гипоталамическое ядро; ИЛК — интермедиолатеральные колонны спинного мозга; ПГЯ — парагипоталамическое ядро; ППГО — преоптическая и передняя гипоталамическая область.

и звуковых стимулов варьирует в течение суток: в вечерние часы человек способен лучше фиксировать изменения освещения и различать звуки. Отмечается циркадианная специфика субъективного восприятия временных промежутков: испытуемые лучше оценивают 10-секундные интервалы в полуденные и вечерние часы. Скорость выполнения простейших моторных задач и письма минимальна ночью. Оптимальные показатели времени реакции наблюдаются в вечерние часы, а худшие — в ночное время и рано утром. В целом уровень метаболизма отражается на важнейших нейropsychологических характеристиках, таких как внимание, рабочая память и исполнительные функции [8].

Внимание включает в себя способность реагировать на окружающие стимулы, выбирать тот или иной сенсорный сигнал и специфический ответ на него, а также поддерживать этот ответ в течение определенного времени, в результате чего достигается контроль поведения. Внимание обеспечивается участием ретикулярной формации мозга, префронтальных и теменных отделов коры [9]. Ретикулярная формация влияет на уровень так называемой тонической активности (т.е. способности давать ответ на внешние стимулы в любое время), префронтальные отделы коры обуславливают способность выбора объекта внимания и поддержания целенаправленного поведения, а теменные отделы коры участвуют в формировании внимания к определенным пространственно локализованным объектам [10]. Указанные функции подчиняются циркадианному ритмам [11].

Циркадианные ритмы, сон и когнитивные процессы в норме и при патологии

Физиологический сон имеет принципиальное значение для развития мозга ребенка, а различные варианты расстройств сна у детей сочетаются с интеллектуальными нарушениями [12], эмоциональными и поведенческими расстройствами [13]. Показатели обучения ухудшаются после периодов лишения сна, причем особо чувствительными к нарушениям сна оказываются когнитивные функции, связанные с участием префронтальных отделов коры [14].

Синхронизация циклов сон—бодрствование и внутренних циркадианских часов имеет принципиальное значение для оптимизации когнитивных функций [15]. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса имеет связи с вентролатеральным преоптическим ядром гипоталамуса, активным во время сна [16], и с ядрами, участвующими в обеспечении пробуждения [17]. Идентифицированы допаминергические нейроны, расположенные вокруг силвиева водопровода, которые также принимают участие в переключении эпизодов сна и бодрствования [18]. Синее пятно ствола головного мозга — структура, способствующая повышению бодрствования, активизации внимания и влияющая на функцию таламокортикальных путей, имеет связь с супрахиазматическим ядром [19]. Вы-

сказывается предположение, что функциональные связи между ядром, дорсомедиальными отделами гипоталамуса, клетками синего пятна обеспечивают циркадианную регуляцию активности синего пятна и, как следствие, уровня «бодрствования» мозга [20].

Однако когнитивные функции не только опосредованы влиянием циклов сон—бодрствование. Показано, что выраженность фазы быстрого сна и фазы медленного сна, а также выраженность медленноволновых компонентов фазы медленного сна не различались в те моменты суток, когда экспериментальные животные успешно и неуспешно выполняли задания; их способность к выполнению заданий зависела от циркадианной фазы, на которую приходилось выполнение этих заданий [21]. Аналогичные результаты были получены и в исследованиях с участием людей: искусственно вызванная десинхронизация биоритмов влияла на когнитивные функции испытуемых, независимо от качества сна, предшествовавшего исследованию [22]. Установлено, что способность к запоминанию подчиняется циркадианному ритму и что сдвиг циркадианной фазы этого ритма нарушает функцию памяти [23]. Высказываются предположения, что циркадианная система влияет на обучение и декларативную память за счет того, что непосредственно или опосредованно оказывает влияние на структуры медиальной височной доли: гиппокамп и парагиппокампальную извилину [24], поскольку указанные структуры головного мозга играют важную роль в обеспечении долгосрочной декларативной памяти [25]. Снижение декларативной памяти у экспериментальных животных с нарушением циркадианной функции предположительно связано с избыточным ингибированием межнейронных связей в тех участках головного мозга, которые имеют принципиальное значение для обучения и запоминания. Выявлено, что снижение функции гиппокампа во многом обусловлено избыточной стимуляцией ГАМК-ергических структур [26], а длительное назначение препаратов — антагонистов ГАМК экспериментальным животным способствовало восстановлению долгосрочной памяти [27]. Как указывалось, супрахиазматическое ядро является важным источником выработки ГАМК в головном мозге; на фоне нарушенной циркадианной функции ядра ГАМК выделяется постоянно, а не циклично, как в норме. Это способствует повышению ингибирующих влияний супрахиазматического ядра на гиппокамп и миндалевидные тела, что нарушает способность к восприятию и консолидации информации [28].

Патология супрахиазматического ядра сопровождается нарушениями поведения, когнитивными нарушениями и расстройствами сна. Описываются клинические наблюдения, в которых на фоне поражения супрахиазматического ядра гипоталамуса у пациентов утрачивается способность фокусировать внимание и длительно выполнять задания, определяются постоянные колебания активности, нарушается субъектив-

ное восприятие времени [29]. Расстройство функции супрахиазматического ядра в эксперименте может быть вызвано нарушениями поступления световых импульсов, что приводит к сохранению осцилляции отдельно взятых нейронов при нарушении синхронизации их функции [30]. Повреждение супрахиазматического ядра или сдвиг фазы сна, вызванный меняющимся ритмом воздействия света (например, при перелетах на большие расстояния), может повлиять на долгосрочную память, зависящую от функции гиппокампа [31].

Важно отметить, что большинство генов, отвечающих за формирование биоритмов («часовых генов», «clock genes»), имеет свою экспрессию в тех структурах головного мозга, которые играют роль в обучении, формировании памяти и обеспечении внутреннего подкрепления: миндалевидных телах [32], гиппокампе [33], вентральной тегментальной области [34]. Мутация «часовых генов» сопровождается нарушенной способностью к обучению [35].

В процессе обучения важная роль отводится так называемой системе вознаграждения, или системе внутреннего подкрепления (reward system), под которой понимают совокупность структур нервной системы, участвующих в регулировании и контроле поведения при помощи положительных реакций на действия. Позитивное вознаграждение существенно модифицирует поведение и эмоции, связанные с обучением, и влияет на настроение ребенка. Позитивное вознаграждение существенно улучшает субъективное чувство благополучия, стимулирует к повторению тех поведенческих актов, которые могут способствовать воспроизведению приятной ситуации. «Часовые гены» имеют свою экспрессию во многих участках головного мозга, вовлеченных в функционирование системы вознаграждения, включая вентральную тегментальную область, префронтальную кору, миндалевидные тела и прилежащее ядро (nucleus accumbens). Экспрессия «часовых генов» в этих структурах головного мозга проявляет себя также в осциллирующем режиме с периодом около 24 ч. Циклическая экспрессия «часовых генов» в одной структуре мозга может не совпадать по времени с экспрессией в другой структуре, однако в норме цикличность функционирования отдельных структур системы вознаграждения синхронизирована благодаря влиянию супрахиазматического ядра [36]. Такая синхронизация важна для обеспечения целостности поведения ребенка, в том числе в процессе обучения. Неудивительно, что система вознаграждения весьма чувствительна к нарушениям сна и циркадианных ритмов [28].

Функция супрахиазматического ядра может влиять на уровень дофамина в вентральной тегментальной области и прилежащем ядре. Это связано с тем, что «биологические часы» регулируют выработку моноаминоксидазы А — фермента, участвующего в распаде дофамина [37]. «Часовые гены» могут влиять на функцию мезолимбической дофаминергической системы, модифицируя поведение человека, связанное с на-

строением. Моноаминергические нейроны могут быть повреждены при длительном отсутствии воздействия света, что в экспериментальных исследованиях сопровождается проявлениями симптомов депрессии [38]. Отсутствие фотостимуляции сопровождается также гибелью нейронов гиппокампа. Одновременно выявляются и изменения уровня медиаторов воспаления в гиппокампе, в частности интерлейкина-6. Высказывается предположение о наличии связи между функционированием циркадианной системы, воспалительной реакцией и апоптозом клеток мозга [39].

Расстройство циркадианных ритмов и когнитивные нарушения у детей с патологией зрения

Принимая во внимание принципиальное значение воздействия света для синхронизации циркадианного пейсмекера с 24-часовой продолжительностью суток, не вызывает удивления, что отсутствие синхронизации циркадианных ритмов весьма типично для слепых пациентов. Подобные расстройства предположительно наблюдаются у $1/3$ – $2/3$ лиц с тотальной слепотой (что в целом составляет 1% от лиц с нарушениями зрения). Около 70% из них предъявляют жалобы на хронические расстройства сна [40].

Наиболее типичными являются нарушения циркадианного ритма сон—бодрствование по типу **свободно текущих** (несинхронизированных, не-24-часовых), характеризующиеся прогрессивной ежедневной задержкой наступления сна. Пациенты имеют свободные ритмы колебания температуры тела, уровня кортизола и мелатонина. Ежедневно может отмечаться сдвиг наступления фазы сна на 1–2 ч [41]. Имеются периоды, когда пациенты могут жаловаться на инсомнию, ранние утренние пробуждения, дневную сонливость, что зависит от соотношения внутренних циркадианых ритмов и времени суток. Эти жалобы возникают, когда циркадианные ритмы сон—бодрствование не совпадают по фазе с общепринятым временем сна и бодрствования. Например, когда СВТmin приходится на дневное время, отмечается сонливость в дневные часы и инсомния в ночное время. Если циркадианная фаза совпадает с нормальным периодом сон—бодрствование, жалобы могут отсутствовать.

Возможны и иные варианты нарушений циркадианых ритмов сон—бодрствование. Так, **нерегулярный ритм** характеризуется отсутствием четкого чередования периодов сна и бодрствования. В типичном случае периоды сна и бодрствования неправильно распределены в течение суток [41]. Это нарушение может усугубляться недостаточностью физических упражнений и социальной активности пациентов [6]. Динамическое изучение периодов сна и бодрствования в течение минимум 7 дней выявляет множественные нерегулярные эпизоды сна (минимум 3) на протяжении суток. При этом общая продолжительность сна может соответствовать нормальным показателям для соответствующего возраста.

Возможно формирование **задержки фазы сна**, когда пациенты не могут заснуть в приемлемое время и засыпают позже. В типичных случаях сон наступает в интервале от 01:00 до 06:00 ч, а пробуждение от сна — поздно утром или даже в послеполуденные часы (от 10:00 до 14:00 ч). Если таким пациентам дать возможность следовать собственному выбранному графику сна и бодрствования, они будут иметь достаточную продолжительность сна и чувствовать себя вполне отдохнувшими при пробуждении [41]. Однако в силу социальных потребностей такие лица часто вынуждены вставать раньше, чем им того бы хотелось, и нередко чувствуют сонливость в дневное время суток. Вот почему они жалуются на трудности при пробуждении и повышенную дневную сонливость вследствие короткой продолжительности сна. При необходимости посещать школу ребенку приходится пробуждаться раньше желаемого времени, что приводит к недосыпанию. В выходные, праздничные дни и во время каникул пациент спит до поздних утренних или полуденных часов. Изучение хронотипа пациента при помощи опросников выявляет ночной хронотип («сова»). Максимальная секреция мелатонина (DLMO) у этих пациентов запаздывает; как и следует ожидать, с существенным опозданием фиксируется и минимальная ядерная температура тела (CBTmin).

Реже у слепых пациентов выявляется нарушение циркадианных ритмов сон—бодрствование по типу опережения фазы сна. Пациенты не способны сохранять бодрствование в вечерние часы и пробуждаются в ранние утренние часы [42]. Анализ дневников сна выявляет стабильное опережение фазы сна: время начала сна приходится на интервал от 18:00 до 21:00 ч, а пробуждения — на интервал от 02:00 до 05:00 ч. Исследование циркадианных маркеров (ядерной температуры тела или начала сумеречного выделения мелатонина) также выявляет опережение фазы.

Интенсивность воздействия света в дневное время влияет не только на консолидацию ритма сон—бодрствование, но и на пик суточной активности [43]. Даже при относительно удовлетворительном качестве сна пробуждение пациентов в момент времени, не соответствующий циркадианной фазе, может сопровождаться нарушением функционирования в дневные часы [40]. Циркадианные нарушения оказывают наиболее выраженные негативные влияния на формы обучения, которые так или иначе связаны с эксплоративным поведением и поиском вознаграждения [44]. На фоне циркадианных расстройств отмечается нарушение формирования долгосрочной памяти в результате ухудшения процесса ее консолидации [31], при этом в ряде случаев такие нарушения сочетаются с расстройствами сна [45]. В экспериментальных исследованиях показана связь между выраженностью циркадианных нарушений и дефицитом памяти [44]. У лиц, страдающих хроническими нарушениями циркадианных ритмов сон—бодрствование, наблюдается

атрофия коры правой височной доли с сопутствующими нарушениями пространственной ориентации, увеличением времени реакции и большим числом допускаемых ошибок при выполнении визуально-пространственных заданий [46].

Следует отметить, что у лиц, страдающих слепотой, выявляются анатомические изменения корковых и подкорковых структур головного мозга, аналогичные тем, которые связаны с расстройствами циркадианных ритмов. Так, выявлено уменьшение толщины коры соматосенсорных участков и правых верхних височных отделов [47]. Выявляются и изменения в гиппокампе, прежде всего в его правой половине с увеличением размеров передних участков и уменьшением размеров задних [48]. При этом речь идет о лицах, не имеющих сопутствующей неврологической патологии, на фоне которой могли бы наблюдаться грубые структурные изменения головного мозга. Клинико-психологические характеристики слепых пациентов также согласуются с отмеченными анатомическими особенностями: при наблюдении за слепыми детьми отмечается низкий уровень объема внимания, его сниженная устойчивость и переключаемость, нарушение пространственного ориентирования. Исследования особенности памяти слепых и слабовидящих школьников выявили сниженную продуктивность запоминания материалов [49]. При изучении умственной работоспособности, настроения и субъективного чувства бодрости у слепых пациентов выявлено существенное ухудшение этих показателей при сопутствующем нарушении циркадианных ритмов сон—бодрствование [40].

Подходы к коррекции нарушений циркадианных ритмов у детей с нарушениями зрения

Попытка коррекции нарушенных циркадианных ритмов у детей с дефектами зрения и, как следствие, улучшения когнитивных показателей представляет собой нелегкую задачу, однако можно отметить ряд возможных подходов. Супрахиазматическое ядро характеризуется высокой пластичностью на протяжении всей жизни человека [2]. Как следствие, воздействие на эту структуру определенных стимулов способно восстановить его активность. В числе этих стимулов — влияние света, мелатонина, температуры, соматосенсорных воздействий и физической активности.

Терапевтический эффект может наблюдаться на фоне попыток искусственного сильного воздействия света на пациентов с нарушениями зрения (фототерапии). Важно отметить, что даже у некоторых пациентов, страдающих слепотой, при полном отсутствии зрительного восприятия может сохраняться функция ганглионарных клеток сетчатки. Фоторецепция при отсутствии зрения выявляется примерно в 5% наблюдений, а в ряде случаев она сохранна даже при отсутствии зрачковых рефлексов [50]. Воздействие света на человека в определенные моменты суток ока-

зывает существенное влияние на фазу наступления сна. Воздействие света до момента СВТmin приводит к задержке фазы наступления сна, а после момента СВТmin — к опережению фазы наступления сна [51]. Таким образом, воздействие света в ранние утренние часы приводит к ежедневному опережению фазы наступления сна, что компенсирует естественную склонность человека к задержке фазы наступления сна, связанную с превышением циркадианного периода 24 ч. Выраженность сдвига циркадианнных ритмов (также именуемая изменением фазы) зависит не только от времени воздействия света, но и от интенсивности и продолжительности этого воздействия. Для терапевтического сдвига фазы сна методом фототерапии можно использовать специальные светильники искусственного света, создающие освещенность около 2500 лк. В случае фототерапии пациентов с нарушениями зрения освещенность может быть и более высокой (до 10 000 лк). Лечебные лампы для фототерапии «обогащены» голубой частью спектра с учетом максимальной чувствительности ганглионарных клеток. Как интермиттирующее (продолжительность каждого сеанса фототерапии по 15 мин), так и непрерывное воздействие света в течение нескольких часов может быть в равной степени эффективным [52]. Это обстоятельство имеет значение для тех ситуаций, когда пациент не может длительное время непрерывно сидеть перед лампой. Максимальный эффект смещения фазы наступления сна достигается при воздействии света приблизительно за 3–4 ч до суточного минимума температуры тела (в этом случае формируется задержка фазы) или 3–4 ч спустя после этого минимума (возникает опережение фазы) [7]. Воздействие яркого света способствует улучшению когнитивных функций, что может быть связано не только с непосредственным улучшением циркадианнных ритмов сон–бодрствование, но и с опосредованным активирующим влиянием яркого света на структуры мозга, ответственные за обеспечение внимания и памяти [53].

С учетом того, что большинство слепых пациентов не обладают способностью воспринимать свет, перспективным представляется назначение им препаратов мелатонина [40]. Назначение мелатонина может синхронизировать циркадианнные ритмы у большей части слепых пациентов, страдающих расстройства-

ми циркадианнных ритмов по типу свободных [54]. Отмечалась эффективность назначения 5 мг [55] и 10 мг [56] препарата, в дальнейшем было выявлено, что применение препарата и в более низких дозах ($\leq 0,5$ мг) оказывается не менее, а может быть, и более эффективным [57]. Время назначения мелатонина должно находиться «в противофазе» времени проведения фототерапии. При правильном назначении препарата клинический эффект может наблюдаться уже в течение нескольких дней. Индивидуальная длительность циркадианного периода также может оказывать влияние на эффект применения мелатонина, и чем больше она превышает 24 ч, тем труднее достичь эффекта лечения [6]. Примечательно также, что назначение мелатонина способствует улучшению когнитивных функций [58]. Улучшение когнитивных функций наблюдается также при сочетанном использовании фототерапии и мелатонина [59].

Велика роль правильного использования «замещающих временных указателей». Исследования, проведенные среди слепых пациентов, страдавших выраженной бессонницей вследствие смещения фаз суточных ритмов, показали, что 3 нед регулярного использования утром комплекса «замещающих временных указателей» (точный подъем, холодный душ, обильный завтрак, 20 мин на велоэргометре) привели к выраженному улучшению синхронизации циркадианнных ритмов. В течение последующих 4 нед эта синхронизация сохранялась и совпадала с улучшением субъективного качества сна [1].

Заключение

Формирование циркадианнных ритмов и их синхронизация с темным и светлым временем суток имеет принципиальное значение для нормального чередования циклов сна и бодрствования, оптимального развития когнитивных функций ребенка. Дети с нарушениями зрения характеризуются повышенным риском расстройств циркадианнных ритмов, что связано с нарушенным световосприятием. Как следствие, возможны различные варианты расстройств сна и когнитивных нарушений. Своевременные попытки синхронизации циркадианнных ритмов призваны способствовать оптимизации обучения детей с нарушениями зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина: Пер. с нем. М: Арнебия 2006; 144. (Hildebrandt G., Moser M., Lehofer M. Chronobiology and chronomedicine: Translated from German. Moscow: Arnebia 2006; 144.)
2. Swaab D.F. The human hypothalamus : basic and clinical aspects. 1st ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier, 2003; 1: 476; 2: 588.
3. Barinaga M. Circadian clock. How the brain's clock gets daily enlightenment. Science 2002; 295: 5557: 955–957.
4. Dijk D.J., Archer S.N. Light, sleep, and circadian rhythms: together again. PLoS biology 2009; 7: 6: e1000145.
5. Thapan K., Arendt J., Skene D.J. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. J Physiol 2001; 535: Pt 1: 261–267.
6. Reid K.J., Zee P.C. Circadian rhythm disorders. Semin Neurol 2009; 29: 4: 393–405.
7. Khalsa S.B., Jewett M.E., Cajochen C., Czeisler C.A. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. J Physiol 2003; 549: Pt 3: 945–952.

8. Valdez P., Ramirez C., Garcia A. Circadian rhythms in cognitive processes: implications for school learning. *Mind Brain Educ* 2014; 8: 4: 161–168.
9. Berger A., Posner M.I. Pathologies of brain attentional networks. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2000; 24: 1: 3–5.
10. Sarter M., Givens B., Bruno J.P. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain research reviews* 2001; 35: 2: 146–160.
11. Carrier J., Monk T.H. Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiology international* 2000; 17: 6: 719–732.
12. Кельмансон И.А. Интеллектуальные нарушения и расстройства сна у детей. *Врач* 2015; 1: 2–5. (Kelmanson I.A. Intellectual disorders and sleep disturbances in children. *Vrach* 2015; 1: 2–5.)
13. Кельмансон И.А. Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна. *Рос вестн перинатол и педиат* 2014; 59: 4: 32–40. (Kelmanson I.A. Emotional disorders and behavioural disorders related to sleep disturbances in children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2014; 59: 4: 32–40.)
14. Rogers N.L., Dorrian J., Dinges D.F. Sleep, waking and neurobehavioural performance. *Frontiers in bioscience* 2003; 8: 1056–1067.
15. Wright K., Hull J.T., Hughes R.J. et al. Sleep and wakefulness out of phase with internal biological time impairs learning in humans. *J Cognit Neurosci* 2006; 18: 4: 508–521.
16. Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences* 2001; 24: 12: 726–731.
17. Deurveilher S., Semba K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neurosci* 2005; 130: 1: 165–183.
18. Lu J., Zhou T.C., Saper C.B. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci* 2006; 26: 1: 193–202.
19. Steriade M. The corticothalamic system in sleep. *Frontiers in bioscience* 2003; 8: d878–899.
20. Aston-Jones G. Brain structures and receptors involved in alertness. *Sleep medicine* 2005; 6: Suppl 1: S3–7.
21. Larkin J.E., Yokogawa T., Heller H.C. et al. Homeostatic regulation of sleep in arrhythmic Siberian hamsters. *Am J Physiol Regulat Integrat Comparat Physiol* 2004; 287: 1: R104–111.
22. Dijk D.J., Czeisler C.A. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci letters* 1994; 166: 1: 63–68.
23. Folkard S., Totterdell P., Minors D., Waterhouse J. Dissecting circadian performance rhythms: implications for shiftwork. *Ergonomics* 1993; 36: 1–3: 283–288.
24. Eckel-Mahan K.L., Storm D.R. Circadian rhythms and memory: not so simple as cogs and gears. *EMBO reports* 2009; 10: 6: 584–591.
25. Swaab D.F. We are our brains : a neurobiography of the brain, from the womb to Alzheimer's. New York: Spiegel&Grau, 2014; 417.
26. Belichenko P.V., Masliah E., Kleschevnikov A.M. et al. Synaptic structural abnormalities in the Ts65Dn mouse model of Down Syndrome. *J Comparat Neurol* 2004; 480: 3: 281–298.
27. Fernandez F., Morishita W., Zuniga E. et al. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat Neurosci* 2007; 10: 4: 411–413.
28. Ruby N.F., Hwang C.E., Wessells C. et al. Hippocampal-dependent learning requires a functional circadian system. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008; 105: 40: 15593–15598.
29. Cohen R.A., Barnes H.J., Jenkins M., Albers H.E. Disruption of short-duration timing associated with damage to the suprachiasmatic region of the hypothalamus. *Neurology* 1997; 48: 6: 1533–1539.
30. Ohta H., Yamazaki S., McMahon D.G. Constant light desynchronizes mammalian clock neurons. *Nat Neurosci* 2005; 8: 3: 267–269.
31. Devan B.D., Goad E.H., Petri H.L. et al. Circadian phase-shifted rats show normal acquisition but impaired long-term retention of place information in the water task. *Neurobiol Learn Mem* 2001; 75: 1: 51–62.
32. Lamont E.W., Robinson B., Stewart J., Amir S. The central and basolateral nuclei of the amygdala exhibit opposite diurnal rhythms of expression of the clock protein Period2. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005; 102: 11: 4180–4184.
33. Jilg A., Lesny S., Peruzzi N. et al. Temporal dynamics of mouse hippocampal clock gene expression support memory processing. *Hippocampus* 2010; 20: 3: 377–388.
34. Hampp G., Albrecht U. The circadian clock and mood-related behavior. *Communicat Integrat Biol* 2008; 1: 1: 1–3.
35. Van der Zee E.A., Havekes R., Barf R.P. et al. Circadian time-place learning in mice depends on Cry genes. *Curr Biol* 2008; 18: 11: 844–848.
36. Guilding C., Piggins H.D. Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? *Eur J Neurosci* 2007; 25: 11: 3195–3216.
37. Hampp G., Ripperger J.A., Houben T. et al. Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Curr Biol* 2008; 18: 9: 678–683.
38. Gonzalez M.M., Aston-Jones G. Light deprivation damages monoamine neurons and produces a depressive behavioral phenotype in rats. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008; 105: 12: 4898–4903.
39. Monje F.J., Cabatic M., Divisch I. et al. Constant darkness induces IL-6-dependent depression-like behavior through the NF-kappaB signaling pathway. *J Neurosci* 2011; 31: 25: 9075–9083.
40. Lockley S.W., Dijk D.J., Kosti O. et al. Alertness, mood and performance rhythm disturbances associated with circadian sleep disorders in the blind. *J Sleep Res* 2008; 17: 2: 207–216.
41. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005; 297.
42. Sack R.L., Auckley D., Auger R.R. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007; 30: 11: 1484–1501.
43. Shochat T., Martin J., Marler M., Ancoli-Israel S. Illumination levels in nursing home patients: effects on sleep and activity rhythms. *J Sleep Res* 2000; 9: 4: 373–379.
44. Antoniadis E.A., Ko C.H., Ralph M.R., McDonald R.J. Circadian rhythms, aging and memory. *Behav Brain Res* 2000; 114: 1–2: 221–233.
45. Gais S., Born J. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Memory* 2004; 11: 6: 679–685.
46. Cho K. Chronic 'jet lag' produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nat Neurosci* 2001; 4: 6: 567–568.
47. Park H.J., Lee J.D., Kim E.Y. et al. Morphological alterations in the congenital blind based on the analysis of cortical thickness and surface area. *NeuroImage* 2009; 47: 1: 98–106.
48. Lepore N., Shi Y., Lepore F. et al. Pattern of hippocampal shape and volume differences in blind subjects. *NeuroImage* 2009; 46: 4: 949–957.
49. Солнцева Л.И. Тифлопсихология детства. М: Полиграф сервис 2000; 250. (Solntseva L.I. Typhlopsychology of childhood. Moscow: Poligraph service 2000; 250.)
50. Zaidi F.H., Hull J.T., Peirson S.N. et al. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness

- in humans lacking an outer retina. *Curr Biol* 2007; 17: 24: 2122–2128.
51. Shirani A., St Louis E.K. Illuminating rationale and uses for light therapy. *JCSM* 2009; 5: 2: 155–163.
 52. Gronfier C., Wright K.P., Kronauer R.E. *et al.* Efficacy of a single sequence of intermittent bright light pulses for delaying circadian phase in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2004; 287: 1: E174–181.
 53. Yamadera H., Ito T., Suzuki H. *et al.* Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. *Psychiat Clin Neurosci* 2000; 54: 3: 352–353.
 54. Lewy A.J., Bauer V.K., Hasler B.P. *et al.* Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0.5 mg melatonin. *Brain Res* 2001; 918: 1–2: 96–100.
 55. Lockley S.W., Skene D.J., James K. *et al.* Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects. *J Endocrinol* 2000; 164: 1: R1–6.
 56. Sack R.L., Brandes R.W., Kendall A.R., Lewy A.J. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *New Engl J Med* 2000; 343: 15: 1070–1077.
 57. Lewy A.J., Emens J.S., Lefler B.J. *et al.* Melatonin entrains free-running blind people according to a physiological dose-response curve. *Chronobiol Intern* 2005; 22: 6: 1093–1106.
 58. Asayama K., Yamadera H., Ito T. *et al.* Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med School* 2003; 70: 4: 334–341.
 59. Riemersma-van der Lek R.F., Swaab D.F., Twisk J. *et al.* Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 22: 2642–2655.
 60. Van Someren E.J.W., Riemersma R.F., Swaab D.F. Functional plasticity of the circadian timing system in old age: light exposure. In: M.A. Hofman, G.J. Boer, A.J. Holtmaat *et al.* (eds). *Progress in Brain Research*. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 2002; 138: 205–231.

Поступила 12.03.15

Аntenатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка

Н.Д. Гулиев, С.З. Гараева, Ш.Ш. Рагимова, Г.М. Велиева

Азербайджанский медицинский университет; Научно-исследовательский институт педиатрии им. К. Фараджевой, Баку

Antenatal risk factor for intrauterine growth restriction

N.D. Guliyev, S.Z. Garaeva, Sh.Sh. Ragimova, G.M. Veliyeva

Azerbaijan Medical University; K. Faradzheva Research Institute of Pediatrics

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности и родов у матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития. Изучены течение беременности и исходы родов у 315 матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития (основная группа). Показано, что токсикоз, анемия и преэклампсия препятствуют физиологическому течению беременности, что в сочетании с плацентарной недостаточностью приводит к серьезным метаболическим нарушениям в системе мать—плацента—плод и, в конечном счете, обуславливает задержку внутриутробного развития плода. Совокупность патологических факторов течения беременности формировало у матерей с задержкой внутриутробного развития плода показания к оперативному родоразрешению.

Ключевые слова: плод, новорожденный, задержка внутриутробного развития, факторы риска, плацентарная недостаточность.

Objective: to study pregnancy and delivery characteristics in mothers who have given birth to infants with intrauterine growth restriction. Pregnancy and delivery outcomes were studied in 315 mothers who had given birth to infants with intrauterine growth restriction (a study group). The studies have shown that toxemia, anemia, and preeclampsia prevent physiological pregnancy that concurrent with placental insufficiency leads to serious metabolic disturbances in the mother-placenta-fetus system and eventually lead to intrauterine growth restriction. A set of pathological factors of pregnancy required surgical delivery in mothers with fetal growth restriction.

Key words: fetus, neonate, intrauterine growth restriction, risk factors, placental insufficiency.

Задержка внутриутробного развития остается одной из важнейших проблем неонатологии и акушерства, так как эти дети определяют уровень перинатальной заболеваемости среди новорожденных [1, 2]. При нарушении функционирования различных систем материнского организма, ответственных за развитие адаптационных изменений в течение беременности, многочисленные физиологические приспособительные процессы становятся несовершенными [3, 4]. Гемодинамические нарушения в системе мать—плацента—плод являются ведущим патогенетическим механизмом нарушения состояния и развития плода при различных осложнениях беременности.

Следует подчеркнуть, что задержка внутриутробного развития плода любой этиологии всегда сопровождается изменениями в плаценте и служит несомненным свидетельством наличия плацентарной недостаточности. Труднее выявить начальные ее про-

явления, когда недостаточность плаценты реализуется только на уровне расстройств метаболизма в организмах матери и плода [5, 6]. У детей с задержкой внутриутробного развития имеют место нарушения клеточного энергообмена в виде угнетения как аэробного, так и анаэробного пути метаболизма [7]. Изучение особенностей течения и исходов беременности у женщин при задержке внутриутробного развития плода, оценка риска беременности в каждом конкретном случае позволят подойти к решению данной проблемы и способствовать оптимизации прогнозирования состояния плода.

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности и родов у матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития.

Характеристика обследованных и методы исследования

Изучены течение беременности и исходы родов у 315 матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития (основная группа), и у 119 матерей, родивших детей с нормальными антропометрическими показателями (контрольная группа). В основную группу вошли 172 матери, родившие детей с асимметричным вариантом задержки внутриутробного развития и 143 матери — с симметричным вариантом. Возраст матерей — от 17 до 45 лет (средний возраст $26,4 \pm 0,3$ года). Проанализированы анамнестические данные, распределение по вариантам задержки внутриутробного развития. Проведен анализ методов

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:51–54

Адрес для корреспонденции: Гулиев Насиб Джафар оглу — д.м.н., проф., зав. каф. детских болезней II лечебно-профилактического факультета Азербайджанского медицинского университета, директор Научно-исследовательского института педиатрии им. К. Фараджевой
Гараева Сабина Зохраб гызы — к.м.н., доц. той же каф.
Рагимова Шахла Шамхал гызы — к.м.н., доц., зам. директора по науке Научно-исследовательского института педиатрии; акушер-гинеколог Республиканского перинатального центра
Велиева Пюнай Масуд гызы — акушер-гинеколог Центральной железнодорожной больницы

Az 1065 Баку, ул.Басти Багирова, д. 17

родоразрешения, показаний к оперативному вмешательству, осложнений беременности.

Статистическая обработка данных осуществлялась методом вариационной статистики при помощи программного обеспечения MS Excel-2010. Оценка силы влияния изучаемых факторов проводилась методом дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение

При изучении особенностей течения беременностей и родов наиболее часто встречающимися нозологическими единицами были следующие формы патологии: токсикоз, анемия, преэклампсия, угроза прерывания беременности, патология околоплодных вод, внутриутробные инфекции, острые респираторные инфекции. Результаты анализа течения беременности у матерей исследуемых групп представлены в табл. 1.

У матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, в подавляющем большинстве случаев беременность протекала на фоне токсикоза — $70,5 \pm 2,6\%$, в контрольной группе — $31,9 \pm 4,3\%$. Эти показатели статистически достоверно различались ($p_1 < 0,001$). У матерей с асимметричным вариантом токсикоз отмечался в $68,6 \pm 3,5\%$ случаев, с симметричным вариантом — в $72,7 \pm 3,7\%$. Токсикоз, способствуя нарушению метаболических процессов и формированию таких патогенных влияний, как плацентарная недостаточность, является одним из факторов, определяющих развитие патологии плода.

У большинства обследованных матерей регистрировалась анемия. Почти в 2 раза чаще анемия отмечалась в основной ($68,6 \pm 2,6\%$), чем в контрольной группе ($31,9 \pm 4,3\%$; $p_1 < 0,001$). Анемия, характеризующаяся дефицитом уровня железа в крови матери и плаценте, вызывает снижение активности ферментов дыхательной цепи и нарушение переноса железа к плоду, что в

свою очередь может обуславливать развитие плацентарной недостаточности. Анемия при симметричном варианте встречалась в $60,1 \pm 4,1\%$ случаях, а в группе с асимметричным вариантом задержки внутриутробного развития — в $75,6 \pm 3,3\%$ случаев. Сравнение этих показателей выявило достоверное отличие ($p_2 < 0,01$).

Преэклампсия занимает основное место среди осложнений беременности, чаще всего ведущей к плацентарной недостаточности вследствие нарушения маточно-плацентарного кровотока. У матерей в основной группе преэклампсия отмечена в $23,8 \pm 2,4\%$ случаев, в контрольной группе — в $10,9 \pm 2,9\%$ ($p_1 < 0,01$). Частота встречаемости преэклампсии в группе матерей, родивших детей с симметричным вариантом, составляла $34,3 \pm 4,0\%$, с асимметричным вариантом — $15,1 \pm 2,7\%$. Данные показатели достоверно различаются ($p_2 < 0,001$).

Проведенный нами дисперсионный анализ для определения силы влияния неблагоприятных факторов на формирование задержки внутриутробного развития ребенка показал, что преобладающим по степени силы влияния являлся токсикоз беременных — $32,74\%$ (95% ДИ: $32,14-33,34$; $p < 0,001$). Сила влияния анемии матерей составила $12,37\%$ (95% ДИ: $11,58-13,15$; $p < 0,001$). Следующим по степени силы влияния на задержку внутриутробного развития являлась преэклампсия — $2,09\%$ (95% ДИ: $1,21-2,96$; $p < 0,01$). Таким образом, наличие следующих осложнений — токсикоз, анемия и преэклампсия — может усугублять течение беременности и негативно влиять на все виды обмена веществ, приводя к нарушению плацентарной системы и развитию задержки внутриутробного развития.

Острые респираторные инфекции являются одними из наиболее частых заболеваний матери во время беременности. У матерей основной группы отме-

Таблица 1. Характеристика течения беременности у обследованных матерей, абс. (%)

Патология	Основная группа			Контрольная группа (n=119)
	всего (n=315)	варианты задержки внутриутробного развития		
		асимметричный (n=172)	симметричный (n=143)	
Угроза прерывания беременности	5 (1,6±0,7)	2 (1,2±0,8)	3 (2,1±1,2)	0
Токсикоз	222** (70,5±2,6)	118** (68,6±3,5)	104** (72,7±3,7)	18 (15,1±3,3)
Острые респираторные заболевания	69** (21,9±2,3)	42** (24,4±3,3)	27** (18,9±3,3)	4 (3,4±1,7)
Анемия	216** (68,6±2,6)	130** (75,6±3,3)	86** ## (60,1±4,1)	38 (31,9±4,3)
Преэклампсия	75** (23,8±2,4)	26 (15,1±2,7)	49** ### (34,3±4,0)	13 (10,9±2,9)
Внутриутробные инфекции	15 (4,8±1,2)	3 (1,7±1,0)	12# (8,4±2,3)	0
Многоводие	6 (1,9±0,8)	2 (1,4±1,0)	4 (2,3±1,1)	0
Маловодие	4 (1,3±0,6)	0	4 (2,3±1,1)	0

Примечание. Статистическая значимая разница с показателями: контрольной группы: * — $p_1 < 0,01$; ** — $p_1 < 0,001$; группы асимметричного варианта задержки внутриутробного развития: # — $p_2 < 0,05$; ## — $p_2 < 0,01$; ### — $p_2 < 0,001$.

чалась высокая частота встречаемости этой патологии — $21,9 \pm 2,3\%$, в контрольной группе — $3,4 \pm 1,7\%$ ($p_1 < 0,001$). Острые респираторные инфекции на фоне нарушения общей адаптации организма женщины к беременности, метаболических сдвигов и плацентарной недостаточности могут протекать более тяжело и длительно.

Внутриутробные инфекции (токсоплазмоз, герпес, цитомегаловирусная и др.), являясь распространенными и тяжелыми заболеваниями во время беременности, характеризуются расстройством функций жизненно важных органов и систем у плода. Активация длительно персистирующего инфекционного процесса может наблюдаться при изменении гомеостаза организма беременной женщины (ОРВИ, переохлаждение и др.). Частота встречаемости внутриутробных инфекций у матерей с асимметричным вариантом задержки внутриутробного развития составляла $1,7 \pm 1,0\%$, с симметричным вариантом — $8,4 \pm 2,3\%$ ($p_2 < 0,05$). В контрольной группе эти заболевания не наблюдались.

Угроза прерывания беременности у матерей основной группы встречалась в $1,6 \pm 0,7\%$ случаев, причем в контрольной группе она не отмечалась. При сравнительном анализе установлено, что в подгруппе с симметричным вариантом данное осложнение встречалось почти в 2 раза чаще чем при асимметричном варианте ($2,1 \pm 1,2$ и $1,2 \pm 0,8\%$ соответственно). У матерей с угрозой прерывания беременности длительный спазм маточных артерий вызывает нарушение плацентарной гемодинамики, что может ухудшить трофическую функцию плаценты.

Нарушения околоплодной среды (многоводие и маловодие) относятся к серьезным осложнениям беременности, которые влияют на плацентарный гомеостаз и обуславливают высокий риск перинатальной заболеваемости и смертности. Результаты наших исследований показали, что при симметричном варианте многоводие и маловодие регистрировались с одинаковой частотой встречаемости ($2,3 \pm 1,1\%$). При асимметричном варианте маловодия не наблюдалось, а многоводие было выявлено лишь в $1,4 \pm 1,0\%$ случаев; статистических различий в частоте встречаемости не отмечено. Осложнений

мало- и многоводием в контрольной группе обследуемых матерей не обнаружено.

Итак, существенного влияния острых респираторных инфекций, внутриутробных инфекций, угрозы прерывания беременности, нарушений околоплодных вод на возникновение задержки внутриутробного развития не наблюдалось.

При изучении исходов беременностей были проанализированы акушерские показания, определяющие выбор метода родоразрешения, такие как узкий таз, тазовое предлежание, поперечная позиция плода. Полученные результаты приведены в табл. 2.

Среди показаний к оперативному родоразрешению тазовые предлежания отмечались в $7,6 \pm 1,5\%$ случаев, поперечные позиции плода — в $5,1 \pm 1,2\%$ и узкий таз — в $3,8 \pm 1,1\%$. При сравнительном анализе симметричного и асимметричного вариантов задержки внутриутробного развития частота встречаемости случаев оперативных родов составляла соответственно $43,4 \pm 4,1$ и $37,2 \pm 3,7\%$. У матерей основной группы в $40,0 \pm 2,8\%$ случаев роды прошли посредством оперативного вмешательства, что намного больше, чем в контрольной группе, — $22,7 \pm 3,8\%$ ($p_1 < 0,001$).

Заключение

Проведенные нами исследования показали, что токсикоз, анемия и преэклампсия могут препятствовать физиологическому течению беременности. В сочетании с плацентарной недостаточностью это приводит к серьезным метаболическим нарушениям в системе мать—плацента—плод и, в конечном счете, обуславливает задержку внутриутробного развития. Совокупность неблагоприятных факторов течения беременности формировало у матерей с задержкой внутриутробного развития плода показания к оперативному родоразрешению.

Изучение причин и оценка значимости факторов риска задержки внутриутробного развития дают возможность для своевременной коррекции материнских факторов, организации эффективной медицинской помощи новорожденным группы высокого риска, способствуя повышению качества жизни детей в последующие возрастные периоды, что имеет важное медико-социальное значение.

Таблица 2. Акушерские нарушения и особенности ведения родов, абс. (%)

Патология	Основная группа			Контрольная группа (n=119)
	всего (n=315)	варианты задержки внутриутробного развития		
		асимметричный (n=172)	симметричный (n=143)	
Узкий таз	12 (3,8±1,1)	6 (3,5±1,4)	6 (4,2±1,7)	0
Тазовое предлежание плода	24 (7,6±1,5)	8 (4,7±1,6)	16 (11,2±2,6)	9 (7,6±2,4)
Поперечная позиция плода	16 (5,1±1,2)	4 (2,3±1,1)	12 (8,4±2,3)	1 (0,8±0,8)
Оперативные роды	126** (40,0±2,8)	64* (37,2±3,7)	62** (43,4±4,1)	27 (22,7±3,8)

Примечание. Статистически значимая разница с показателями: контрольной группы; * — $p_1 < 0,01$; ** — $p_1 < 0,001$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурьев Д.Л., Охалкин М.Б., Карпов Н.Ю., Блинов Д.В. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики. *Акуш и гин* 2011; 7–2: 14–19. (Guryev D.L., Okhapkin M.B., Karpov N.Yu., Blinov D.V. Course and outcomes of pregnancies complicated by preeclampsia, depending on the type of central maternal hemodynamics. *Akush i gin* 2011; 7–2: 14–19.)
2. Dessì A., Ottonello G., Fanos V. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 5: 13–18.
3. Бушueva Э.В., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. и др. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития. *Саратовский научно-мед журн* 2010; 6: 3: 528–530. (Bushueva E.V., Denisova T.G., Gerasimova L.I. et al. Risk factors for children born with intrauterine growth retardation. *Saratovskij nauchno-med zhurn* 2010; 6: 3: 528–530.)
4. Szymankiewicz M., Matuszczak-Wleklak M., Vidyasagar D. Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns. *J Perinat Med* 2006; 34: 3: 220–225.
5. Касабулатов Н.М. Плацентарная недостаточность. *Рос мед журн* 2004; 12: 3: 808–811. (Kasabulatov N.M. Placental insufficiency. *Ros med zhurn* 2004; 12: 3: 808–811.)
6. Signore C., Klebanoff M. Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery. *Clin Perinatol* 2008; 35: 2: 361–371.
7. Сухоруков В.С., Казанцева И.А., Клейменова Н.В. и др. Метаболическая коррекция нарушений клеточного энергообмена у детей с задержкой внутриутробного развития в neonatalном периоде. *Рос вестн перинатол и педиат* 2008; 2: 13–18. (Sukhorukov V.S., Kazantseva I.A., Kleimenova N.V. et al. Metabolic correction of cellular energy exchange in children with intrauterine growth retardation in the neonatal period. *Ros vestn perinatol i pediat* 2008; 2: 13–18.)

Поступила 24.02.15

Профилактика бронхолегочной дисплазии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении путем «позднего» введения сурфактанта

И.В. Виноградова, Д.А. Виноградов, В.С. Емельянова, А.А. Сейлиев, В.А. Волчков, А.Ю. Рындин, А.Г. Антонов, О.А. Розенберг

БУ «Президентский перинатальный центр» Чувашской Республики, Чебоксары; ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, Санкт-Петербург; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва

Late surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in low or extremely low birth weight newborn infants

I.V. Vinogradova, D.A. Vinogradov, V.S. Emelianova, A.A. Seiliev, V.A. Volchikov, A.Yu. Ryndin, A.G. Antonov, O.A. Rozenberg

Presidential Perinatal Centre of the Chuvash Republic, Cheboksary; Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg; V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Цель исследования: оценка возможности профилактики развития бронхолегочной дисплазии с помощью «поздних» ингаляций легочного сурфактанта (сурфактант-БЛ, Россия). Наблюдали 50 новорожденных с массой тела от 690 до 1620 г, в том числе 34 ребенка в основной группе и 16 — в контрольной группе. У 19 детей ингаляции сурфактанта начинали с 3-го по 8-й день нахождения на кислородной поддержке (подгруппа А), а у 15 — позже 8-го дня (подгруппа Б). Установлено, что раннее начало сурфактант-терапии ($3,6 \pm 0,24$ дня) позволило переводить детей на второй этап выхаживания через $19,4 \pm 3,06$ дня, а позднее ($16,4 \pm 2,09$ дня) — через $31,0 \pm 3,37$ дня ($p < 0,05$). Катамнез в течение первого года жизни показал, что только $6,7 \pm 6,68\%$ детей основной группы болели ОРВИ 3 раза и более в течение года (в контроле — $63,2 \pm 11,37\%$; $p < 0,001$). Бронхообструктивный синдромом (не более 2 эпизодов в год) наблюдался у $26,3 \pm 10,38\%$ детей основной группы против $66,7 \pm 12,59\%$ в контроле (более 3–5 раз в год; $p < 0,05$). Отсутствие нарушений зрения было выявлено у $61,5 \pm 14,05\%$ пациентов против $14,3 \pm 9,71\%$ в контроле ($p < 0,01$). Выводы. Оптимальным сроком начала «поздней» сурфактант-терапии для профилактики бронхолегочной дисплазии является 3–8-й день нахождения ребенка на кислородной поддержке. Раннее начало «поздних» ингаляций сурфактанта снижает длительность пребывания в ОРИТ и приводит к профилактике бронхолегочной дисплазии.

Ключевые слова: новорожденные, бронхолегочная дисплазия, профилактика, «поздняя» сурфактант-терапия, сурфактант-БЛ.

Objective: to estimate the possibilities of prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD) via late inhalations of a pulmonary surfactant (Surfactant-BL, Russia). Fifty newborns weighing 690 to 1,620 g, including 34 babies in a study group and 16 ones in a control group, were followed up. Surfactant inhalations were initiated in 19 infants on days 3 to 8 of their oxygen support (Subgroup A) and in 15 after 8 days (Subgroup B). It was established that early surfactant therapy (during $3,6 \pm 0,24$ days) could switch the babies to nursing stage 2 on $19,4 \pm 3,06$ days and later ($16,4 \pm 2,09$ days) on $31,0 \pm 3,37$ days ($p < 0,05$). A follow-up study during the first year of life showed that only $6,7 \pm 2,09\%$ of the infants in the study group had been ill with acute respiratory viral infection 3 times or more a year ($63,2 \pm 11,37\%$ in the control group; $p < 0,001$). No more than 2 and more than 3–5 bronchial obstructive syndrome episodes a year were observed in $26,3 \pm 10,38$ and $66,7 \pm 12,59\%$ in the study and control groups, respectively ($p < 0,05$). No visual impairments were detected in $61,5 \pm 14,05$ and $14,3 \pm 9,71\%$, respectively ($p < 0,01$). Conclusion: Days 3–8 of oxygen support are the optimal time of late surfactant therapy to prevent BPD. The early initiation of late surfactant inhalations decreases the length of stay in an intensive care unit and prevents BPD.

Key words: newborn infants, bronchopulmonary dysplasia, prevention, late surfactant therapy, surfactant-BL.

Эволюция представлений о бронхолегочной дисплазии насчитывает более 40 лет. В публикации W. Northway в 1967 г. [1] бронхолегочная дисплазия

была описана как хроническое заболевание легких у глубоко недоношенных новорожденных, развивающееся в результате применения кислородотерапии

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:55–60

Адрес для корреспонденции: Виноградова Ирина Валериевна — зав. ОРИТ, гл. внештатный специалист-эксперт неонатолог Чувашской Республики и Приволжского ФО

Виноградов Дмитрий Андреевич — студент 5-го курса педиатрического факультета Чувашского государственного университета

Емельянова Валентина Сергеевна — студентка того же курса
428018 Чебоксары, пр. Московский, д. 9/1

Сейлиев Андрей Алиевич — к.б.н., в.н.с. лаборатории медицинской

биотехнологии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий

Волчков Владимир Андреевич — д.м.н., рук. группы электронной микроскопии той же лаборатории

Розенберг Олег Александрович — д.м.н., проф., рук. той же лаборатории
197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Рындин Андрей Юрьевич — ст.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

Антонов Альберт Григорьевич — д.м.н., проф., гл.н.с. того же отделения
117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). После широкого внедрения сурфактант-терапии респираторного дистресс-синдрома новорожденных смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде существенно уменьшилась. В то же время частота бронхолегочной дисплазии увеличилась и появилась «новая» форма дисплазии с более мягким течением.

В настоящее время бронхолегочную дисплазию характеризуют как заболевание легких, обусловленное нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения [2–4]. Сегодня в РФ частота бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении регистрируется в пределах 15–20%. По мнению Д.Ю. Овсянникова, этот показатель существенно занижен [5]. Наряду с классической тяжелой формой, наблюдаемой во многих регионах России в 85% случаев, «новая» бронхолегочная дисплазия регистрируется только в 15% [4–6]. А.М. Пулин считает, что «классическая» бронхолегочная дисплазия в высококвалифицированных и хорошо оснащенных отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных, применяющих пренатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома, назальный СРАР¹ в родильном зале и раннюю сурфактант-терапию, может встречаться только как казуистика [7].

Важно подчеркнуть, что диагноз бронхолегочной дисплазии ставится детям лишь на 28-й день жизни или на 36-й неделе постконцептуального возраста в том случае, если оксигенотерапия или дыхательная терапия проводились в течение 28 дней. Новорожденным, дышавшим комнатным воздухом, устанавливается диагноз легкой степени тяжести бронхолегочной дисплазии, находящимся на назальном СРАР или ИВЛ с концентрацией кислорода менее 30%, – среднетяжелой степени и более 30% – тяжелой степени. Симптомы бронхообструкции при бронхолегочной дисплазии легкой степени тяжести могут возникнуть при ОРЗ, в случае среднетяжелой бронхолегочной дисплазии они выражены умеренно и усиливаются при ОРЗ, а при тяжелой дисплазии – выражены в покое. Заболевание ОРЗ детей со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести бронхолегочной дисплазии в первые два года жизни нередко заканчивается летально. Более 60% таких детей страдают приступами бронхообструкции чаще 3–5 раз в год. У этих детей высока частота поражения зрения из-за ретинопатии сетчатки, слуха и ЦНС. Общий уровень инвалидизации детей достаточно высок.

Таким образом, профилактика развития бронхолегочной дисплазии, возможность существенного

уменьшения времени нахождения ребенка на дополнительной кислородной поддержке и дыхательной терапии (СРАР или ИВЛ) и уменьшение частоты проявления симптомов и осложнений бронхолегочной дисплазии, безусловно, являются актуальными. Одним из подходов к решению этой проблемы рассматривают «позднюю» сурфактант-терапию. Предпосылками к разработке метода профилактики бронхолегочной дисплазии при помощи сурфактант-терапии явились сведения о существенном вторичном дефиците легочного сурфактанта как в эксперименте при длительной ИВЛ, так и у новорожденных с бронхолегочной дисплазией. Показано, что степень выраженности фибропластических процессов при дисплазии пропорциональна степени угнетения активности сурфактанта [8, 9]. При бронхолегочной дисплазии обнаружено снижение содержания различных фракций фосфолипидов и количества сурфактант-ассоциированных белков SP-A, SP-B и SP-C, а также низкое соотношение SP-B и фосфолипидов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [8]. Доказана связь между тяжестью бронхолегочной дисплазии и способностью жидкости бронхоальвеолярного лаважа эффективно снижать поверхностное натяжение [10]. А.Г. Антонов и А.Ю. Рындин представили доказательства эффективности профилактики бронхолегочной дисплазии путем ингаляций сурфактанта-БЛ детям, находящимся на ИВЛ с повышенной концентрацией кислорода более 10 дней после рождения [3], а Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев и соавт. показали возможность быстрого (в течение 2–4 сут) снятия с ИВЛ детей с бронхолегочной дисплазией, получавших ингаляции сурфактанта-БЛ после 28-го дня жизни [11]. Однако остаются невыясненными оптимальные сроки начала сурфактант-терапии для профилактики бронхолегочной дисплазии и не изучены отдаленные исходы этой терапии.

Следует подчеркнуть, что сурфактант-БЛ является высоконативным препаратом из легких крупного рогатого скота и отличается от других видов сурфактантов более высоким содержанием сурфактант-ассоциированных белков В и С [12]. Эти белки влияют на скорость адсорбции фосфолипидов сурфактанта на поверхности альвеол, участвуя в механизме снижения поверхностного натяжения на границе раздела воздух – поверхность альвеол, усиливают антибактериальную и противовирусную активность сурфактантов [13, 14].

Цель исследования: сравнить эффективность «поздних» ингаляций легочного сурфактанта на 3–5-е и 8–15-е сутки нахождения ребенка на кислородной поддержке после первичной сурфактант-терапии респираторного дистресс-синдрома для профилактики развития бронхолегочной дисплазии. Изучить катамнез в течение первого года жизни у детей, получавших и не получавших дополнительную «позднюю» сурфактант-профилактику бронхолегочной дисплазии.

¹ СРАР (continuous positive airway pressure) – респираторная поддержка, обеспечивающая постоянное положительное давление в дыхательных путях.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 50 детей различного гестационного возраста с массой тела при рождении от 690 до 1620 г, в том числе 10 детей с массой до 999 г. Дети находились на лечении в ОРИТ новорожденных БУ «Президентский перинатальный центр» (Чебоксары) с 2009 по 2012 г., по поводу первичного респираторного дистресс-синдрома. В ходе лечения все дети получали терапию препаратом сурфактанта (Порактант альфа, Къези Фармасьютичи, Италия) однократно на фоне стандартной респираторной поддержки, которая продолжалась более 3 сут (ИВЛ, назальный СРАР). Комплекс интенсивных мероприятий включал инфузионную, антибактериальную терапию, энтеральное и парентеральное питание, иммунотерапию и инотропы по показаниям. У всех новорожденных обнаруживались клинические и рентгенологические ранние признаки бронхолегочной дисплазии. Сформированы две группы. Основную группу составили 34 ребенка, получившие дополнительно ингаляции сурфактанта-БЛ (ООО «Биосурф», Россия) на 3–5-е и 8–15-е сутки нахождения на кислородной поддержке.

В группу сравнения вошли 16 детей, получавших такую же стандартную терапию без «позднего» введения сурфактанта. Эта группа представляет собой исторический контроль за предыдущий год работы отделения. Среди 50 детей, включенных в исследование, мальчики составили 51,2% в основной группе и 48,8% в контрольной. Сравнительная характеристика новорожденных обеих групп приведена в табл. 1. Анализ представленных данных показывает, что по основным характеристикам обе группы детей являются сопоставимыми. Различий по антропометрическим показателям и срокам гестации между новорожденными обеих групп не выявлено.

Сурфактант-БЛ вводили в дозе 50–75 мг/кг в сутки однократно в виде ингаляций. Если ребенок продолжал нуждаться в кислородной поддержке (данные

газов крови), препарат вводили второй и третий раз с интервалом 1–3 дня.

Для выяснения оптимальных сроков начала сурфактант-терапии для профилактики бронхолегочной дисплазии основная группа была разделена на две подгруппы. В подгруппу А вошли 19 пациентов, которым вводили препарат на 3–8-й день нахождения на назальном СРАР или ИВЛ; в подгруппу Б вошли 15 новорожденных, получавших сурфактант-БЛ после 8-го дня.

Проводили клинический и лабораторный мониторинг: регистрировали динамику состояния газов крови, время нахождения на дополнительной кислородотерапии, продолжительность пребывания в ОРИТ и сроки перевода на второй этап выхаживания. В течение первого года жизни осуществляли катамнестическое наблюдение за состоянием здоровья детей, родители которых дали согласие на дальнейшее обследование. Специалисты ежемесячно осматривали детей и оценивали их физическое развитие, соматический и неврологический статус, психомоторные навыки, состояние слуха и зрения. Регистрировали число госпитализаций в течение года по поводу ОРВИ и частоту эпизодов бронхообструктивного синдрома.

Результаты и обсуждение

При поступлении в отделение реанимации все дети как основной, так и контрольной группы с первого часа получали повышенную концентрацию кислорода, показатели FiO_2 оставались в пределах 25–30% более 3 сут. Все пациенты имели сниженную пневматизацию легочных полей на рентгенограмме грудной клетки. Средние значения FiO_2 у детей, находящихся на ИВЛ и назальном СРАР, приведены в табл. 2.

В ходе наблюдения в конце раннего неонатального периода у детей появлялось стонущее дыхание, ослабление дыхания, влажные и крепитирующие хрипы, участие вспомогательной мускулатуры при дыхании, западение грудины. Увеличивалась потребность в концентрации кислорода в подаваемой газовой смеси. Появлялся риск увеличения «жесткости» респи-

Таблица 1. Характеристика основной группы и группы сравнения ($M \pm m$; $p < 0,05$)

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
Число пациентов	34	16
Гестационный возраст, нед	$30,3 \pm 0,15$	$30,2 \pm 0,12$
Масса тела при рождении, г	$1233 \pm 348,9$	$1268 \pm 355,3$
Пол, %:		
мужской	$51,2 \pm 7,90$	$61,0 \pm 6,40$
женский	$48,8 \pm 7,90$	$39,0 \pm 6,40$
Оценка по шкале Апгар, балл:		
на 1-й минуте жизни	$3,7 \pm 0,92$	$3,3 \pm 0,16$
на 5-й минуте жизни	$6,3 \pm 0,21$	$6,5 \pm 0,19$

раторной терапии и перевода детей с неинвазивных методик респираторной терапии на инвазивные.

Для оценки тяжести респираторного дистресс-синдрома и выбора тактики лечения использовали расчет индекса оксигенации (IO), который высчитывался по формуле:

$$IO = \frac{MAP \cdot FiO_2 \cdot 100\%}{P_aO_2}$$

До ухудшения состояния индекс оксигенации составлял $3,6 \pm 0,25$, а в динамике наблюдения повышался до $5,2 \pm 0,31$ ($p < 0,001$). Значение FiO_2 удавалось уменьшить с $42,2 \pm 2,3\%$ перед проведением ингаляций до $30,2 \pm 1,5\%$ через 12 ч после ингаляции ($p < 0,001$). Выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение индекса оксигенации с $5,2 \pm 0,31$ до $2,8 \pm 0,40$ в течение 24 ч после проведения ингаляции. Оказалось, что повторное «позднее» введение сурфактанта-БЛ детям с респираторным дистресс-синдромом приводит к снижению тяжести дыхательных расстройств в виде уменьшения зависимости от фракции кислорода во вдыхаемом воздухе.

У 55,3% больных основной группы удалось уйти от респираторной поддержки в течение первых 2 сут после начала ингаляций сурфактантом-БЛ. В контрольной группе этот показатель составил 34,8%. С целью предотвращения гипероксии постепенно уменьшали концентрацию кислорода в газовой смеси так, чтобы SpO_2 не превышала 93–95%. Эффект дополнительной сурфактант-терапии в подгруппах с ранним и поздним началом ингаляций состоял в улучшении аускультативной картины в легких и в положительной динамике на рентгенограммах грудной клетки. В среднем дополнительная сурфактант-терапия начиналась через $3,6 \pm 0,24$ дня в группе с ранним введением (подгруппа А) и через $16,4 \pm 2,09$ дня в группе с поздним введением (подгруппа Б). При этом выявлена положительная корреляция между временем первого введения сурфактанта и дли-

тельностью пребывания в ОРИТ ($r = +0,55 \pm 0,196$; $p < 0,01$). Так, при раннем дополнительном введении сурфактанта новорожденных переводили на второй этап выхаживания – через $19,4 \pm 3,06$ дня, а при позднем через $31,0 \pm 3,37$ дня ($p < 0,05$; табл. 3).

Таким образом, можно сделать вывод о достоверной положительной корреляции между временем первого введения сурфактанта-БЛ и длительностью пребывания новорожденного в ОРИТ. Оптимальным сроком начала дополнительной сурфактант-терапии для профилактики бронхолегочной дисплазии у детей, «задержавшихся» на респираторной поддержке после первичной сурфактант-терапии респираторного дистресс-синдрома, является 3–8-й день жизни.

В основной группе 22 из 34 пациентов получали ингаляцию сурфактанта-БЛ однократно и были переведены из ОРИТ в палату интенсивной терапии через $11,6 \pm 2,07$ дня. Двенадцать детей этой группы нуждались в 2–3 ингаляциях препарата и переводились через $30,3 \pm 4,40$ дня ($p < 0,001$).

Анализ заболеваемости детей на первом году жизни (катамнестическое исследование) выявил статистически значимые различия в количестве перенесенных ОРВИ, эпизодов бронхообструкции, случаев нарушения зрения и слуха в основной и контрольной группах. В основной группе детей, получавших «позднюю» дополнительную сурфактант-терапию в ОРИТ в раннем неонатальном периоде, ОРВИ с частотой 3 раза и более в год наблюдали у $6,7 \pm 6,68\%$, тогда как в контрольной группе таких детей было $63,2 \pm 11,37\%$ ($p < 0,001$). Пациенты основной группы реже страдали бронхообструктивным синдромом: этот диагноз был поставлен $26,3 \pm 10,38\%$ детей основной группы (частота эпизодов обструкции не более 2 раз в год) и $66,7 \pm 12,59\%$ детей контрольной группы (частота эпизодов обструкции более 3–5 раз в год; $p < 0,05$).

Оценка состояния зрения в возрасте 1 года выявила статистически значимые различия между новорожденными основной и контрольной групп. Отсутствие

Таблица 2. Респираторная терапия у глубоконедоношенных новорожденных в возрасте 5 сут после рождения ($p < 0,05$)

Показатель	Основная группа (n=34)	Контрольная группа (n=16)
ИВЛ, абс. (%±m)	7 (20,6±7,04)	4 (25,0±11,18)
СРАР, абс. (%±m)	27 (79,4±7,04)	12 (75,0±11,18)
Средние показатели FiO_2 , %	28,8±2,03	29,2±1,61

Таблица 3. Зависимость длительности нахождения в ОРИТ и времени перевода на второй этап выхаживания от времени начала сурфактант-терапии

Показатель	Срок введения препарата, сут		p
	подгруппа А (n=19)	подгруппа Б (n=15)	
Начало дополнительной сурфактант-терапии	3,6±0,24	16,4±2,09	<0,001
Количество дней в ОРИТ	12,4±2,44	24,6±3,06	<0,01
Время перевода на второй этап выхаживания	19,4±3,06	31,0±3,37	<0,05

патологии зрения было выявлено у $61,5 \pm 14,05\%$ пациентов основной группы против $14,3 \pm 9,71\%$ детей контрольной группы ($p < 0,01$). Тяжелое нарушение зрения в виде слепоты, обусловленной ретинопатией недоношенных, отмечено у 2 детей контрольной группы при отсутствии таких детей в основной группе.

Дети основной группы имели также меньшую частоту поражения ЦНС. Диагноз ДЦП был поставлен 15% детей основной группы и 40% — контрольной (различия статистически незначимы).

Неблагоприятным исходом у детей с экстремально низкой массой тела при рождении является нейросенсорная тугоухость. Однако в нашем наблюдении был выявлен только один ребенок в контрольной группе с потерей слуха на 50%.

Выводы

1. Оптимальным сроком начала профилактики бронхолегочной дисплазии у детей с ранними признаками повреждения легких и высоким риском развития дисплазии при помощи «поздней» дополнительной терапии сурфактантом-БЛ является 3–8-й день нахождения ребенка на кислородной поддержке.

2. Раннее начало сурфактант-терапии снижает длительность пребывания новорожденного в ОРИТ, а также достоверно уменьшает частоту и тяжесть отдаленных последствий бронхолегочной дисплазии в виде заболеваемости ОРВИ, бронхообструктивного синдрома и ретинопатии на первом году жизни.



Тел./факс: (812) 596-87-87,
Эл. почта: info@biosurf.ru, сайт: www.biosurf.ru

СУРФАКТАНТ-БЛ — российский препарат легочного сурфактанта из легких крупного рогатого скота. Зарегистрирован в РФ, Республике Беларусь, в Молдавии и Узбекистане.

Препарат включен:

1. в стандарт лечения РДС новорожденных на основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13 марта 2006 г. N 147;
2. в «Перечень жизненно-важных и необходимых лекарственных средств», утверждаемый Правительством РФ с 2005 г;
3. В методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1N1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» («Вестник анестезиологии и реаниматологии», 2011, Т. 8, № 1, 41);
4. в клинический протокол диагностики, лечения и реабилитации детского и взрослого населения с термическими поражениями и их последствиями, утвержденный приказом МЗ Республики Беларусь от 07.08.2009 г. № 781/— Минск, 2009. — 79 с.;
5. в «Формуляр лекарственных средств медицинской службы ВС РФ», 2010 г.;
6. в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза легких, 2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276: 357–368.
2. Davis J.M., Rosenfeld W.N. Bronchopulmonary dysplasia. In: acDonald M.G., Seshia M.M., Mullert M.D. (eds). *Avery's Neonatology*. 6th. Ed. N.-Y.: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 578–599.
3. Антонов А.Г., Рындин А.Ю. Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей. *Вопр практ педиат* 2007; 2: 4: 61–64. (Antonov A.G., Ryndin A.Yu. Surfaktant-BL v kompleksnoj terapii respiratornyh narushenij u novorozhdennyh detej. *Vopr prakt pediat* 2007; 2: 4: 61–64.)
4. Овсянников Д.Ю. Современные представления о бронхолегочной дисплазии. *Вопр практ педиат* 2007; 4: 32–39. (Ovsjannikov D.Yu. Sovremennye predstavlenija o bronholegochnoj displazii. *Vopr prakt pediat* 2007; 4: 32–39.)
5. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: Естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия* 2011; 90: 1: 141–150. (Ovsjannikov D.Yu. Bronholegochnaja displazija: Estestvennoe razvitie, ishody i kontrol'. *Pediatrija* 2011; 90: 1: 141–150.)
6. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2010; 31. (Ovsjannikov D.Yu. Bronholegochnaja displazija u detej pervyh treh let zhizni: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. М 2010; 31.)
7. Пулин А.М. Новое в дефиниции, тактике профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии. 2003; <http://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja> (Pulin A.M. Novoe v definicii, taktike profilaktiki i lechenija bronholegochnoj displazii. 2003.)
8. Cogo P.E., Zimmermann L.J., Pesavento R. et al. Surfactant kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia. *Crit Care Med* 2003; 1: 5: 1532–1538.
9. Awasthi S., Coalson J.J., Crouch E. et al. Surfactant proteins A and D in premature baboons with chronic lung injury (Bronchopulmonary dysplasia). Evidence for an inhibition of secretion. *Am J Res Crit Care Med* 1999; 160: 3: 942–949.
10. Merrill J.D., Ballard R.A., Cnaan A. et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res* 2004; 56: 6: 918–926.
11. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Бабак О.А. и др. Использование экзогенного сурфактанта у недоношенных детей при бронхолегочной дисплазии. *Вестн Рос гос мед университета* 2010; 2: 41–46. (Volodin N.N., Degtjarev D.N., Babak O.A. et al. Ispol'zovanie jekzogennoego surfaktanta u nedonoshennyh detej pri bronholegochnoj displazii. *Vestn Ros gos med universiteta* 2010; 2: 41–46.)
12. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюлл эксперим биол и мед* 1998; 126: 10: 455–458. (Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchikov V.A. et al. Farmakologicheskie svojstva i terapevticheskaja aktivnost' otechestvennyh preparatov legochnogo surfaktanta. *Bjull jeksperim biol i med* 1998; 126: 10: 455–458.)
13. Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am Rev Res Dis* 1988; 138: 4: 990–998.
14. Wright S.M., Hockey P.M., Enhorning G. et al. Altered airway surfactant phospholipids composition and reduced lung function in asthma. *J Appl Physiol* 2000; 89: 4: 1283–1292.

Поступила 26.03.15

Интранатальная гипоксия плода: возможности диагностики, резервы снижения частоты церебральных расстройств у доношенных новорожденных

О.В. Ремнева, Н.И. Фадеева, О.Н. Фильчакова, Т.В. Буркова, Ю.В. Кореновский

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края», Барнаул

Intranatal fetal hypoxia: Diagnostic possibilities, reserves reducing the incidence of cerebral disorders in full-term newborns

O.V. Remneva, N.I. Fadeeva, O.N. Filchakova, T.V. Burkova, Yu.V. Korenovsky

Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Perinatal (Clinical) Center of the Altai Territory, Barnaul

Для выявления резервов снижения гипоксических поражений ЦНС у доношенных новорожденных проведена оценка диагностической и прогностической значимости отдельных маркеров интранатальной гипоксии плода. Комплекс исследований (клинических, ультразвуковых, лабораторных) проведен у 102 женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения при срочных родах по поводу прогрессирующей гипоксии плода. При прогнозировании гипоксических поражений ЦНС доплерометрические нарушения в системе мать—плацента—плод показали низкую чувствительность. Наиболее значимыми диагностическими и прогностическими маркерами интранатальной гипоксии плода с реализацией в церебральную ишемию явились следующие сочетания: задержка развития плода с нарушением плацентарного кровообращения IB степени, патологическая интранатальная КТГ с лактат-ацидозом в амниотической жидкости, густые меконияльные околоплодные воды.

Ключевые слова: доношенный новорожденный, перинатальное поражение центральной нервной системы, кардиотокография, меконий, лактат-ацидоз.

The diagnostic and prognostic values of individual markers for intranatal fetal hypoxia were estimated to identify reserves for reducing hypoxic CNS lesions in full-term newborns. A set of (clinical, ultrasonic, laboratory) studies was conducted in 102 women who had delivered via cesarean section during term delivery for progressive fetal hypoxia. Doppler abnormalities in the mother – placenta – fetus system showed low sensitivity when predicting hypoxic CNS lesions. The most important diagnostic and prognostic markers of intranatal fetal hypoxia leading to cerebral ischemia were as follows: fetal growth retardation with grade 1B placental circulatory disorders; abnormal intranatal cardiotocography with lactic acidosis in amniotic fluid, thick meconium amniotic fluid.

Key words: full-term neonatal infant, perinatal central nervous system lesion, cardiotocography, meconium, lactic acidosis.

Гипоксия является универсальным фактором, повреждающим центральную нервную систему (ЦНС) новорожденного. Асфиксия при рождении – логическое продолжение внутриутробной гипоксии, причем антенатальные факторы риска играют более драматическую роль, чем интра- и постнатальные [1–4]. В основе гипоксии плода лежит неполноценное формирование плаценты либо ее повреждение в более поздние сроки гестации [5, 6]. Длительная хроническая гипоксия как результат воздействия на плод экологического неблагополучия, соматических забо-

леваний матери, осложненного течения беременности и родов является причиной перинатального поражения ЦНС, вплоть до инвалидизации детей [2, 3].

Большинство из существующих в современном акушерстве методов функциональной диагностики внутриутробной гипоксии плода являются неинвазивными и косвенными, что не позволяет оценить истинные резервы адаптации [7–9]. Существует ряд биохимических маркеров наличия и степени тяжести перинатальной гипоксии плода и связанных с ней гипоксических повреждений ЦНС [10–12]. Однако их внедрение в клиническую практику затруднено в связи с ограниченной доступностью материала для исследования, а также дороговизной [12, 13]. Все это порой приводит к запоздалому родоразрешению, способствуя высокой частоте перинатальной заболеваемости и, в первую очередь, за счет гипоксических поражений ЦНС [3, 4, 11, 14].

Доступным объектом исследования плода является амниотическая жидкость – уникальная среда его обитания [13, 15, 16]. Меконияльная окраска амниотической жидкости и нарастание густоты мекония в процессе родов считаются значимым клиническим признаком гипоксии плода [17]. Лактат-ацидоз, выявленный в амниотической жидкости, свидетельствует о развитии у плода гипоксии

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:61–66

Адрес для корреспонденции: Ремнева Ольга Васильевна – д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 Алтайского государственного медицинского университета, зам. гл. врача по лечебной работе Перинатального центра

656049 Алтайский край, Барнаул, ул. Ядринцева, д. 72–79

Фадеева Наталья Ильинична – д.м.н., проф., зав. той же каф.

Буркова Татьяна Викторовна – асп. той же каф., врач акушер-гинеколог Перинатального центра

Кореновский Юрий Владимирович – к.м.н., доц. каф. биохимии и клинической лабораторной диагностики указанного университета

Фильчакова Оксана Николаевна – к.м.н., врач акушер-гинеколог Перинатального центра, гл. спец. Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности

656038 Алтайский край, Барнаул, просп. Ленина, д. 40

[15, 16]. В условиях гипоксии, по данным Н. Kerud и соавт. (2009), наблюдается активация процессов гликолиза в миометрии, что приводит к существенному снижению плацентарного кровотока и обуславливает диффузию лактата в амниотическую жидкость [18]. В исследованиях И.О. Макарова и соавт. (2009) при «подозрительных» показателях антенатальной кардиотокографии в 78,6% случаев в пуповинной крови отмечался нормальный уровень лактата, тогда как при сочетании с задержкой роста плода частота выявления метаболического ацидоза сразу после рождения достигала 80% [19]. Н. Named (2013) выявил корреляционную зависимость между наличием мекония в околоплодных водах, высокой концентрацией лактата и низкой оценкой по шкале Апгар [20]. В плане своевременной диагностики интранатальной гипоксии плода, а также снижения частоты и степени тяжести перинатальных гипоксических поражений ЦНС представляется актуальным дальнейший поиск информативных прямых методов оценки состояния плода в родах.

Цель исследования — оценка диагностической и прогностической значимости отдельных маркеров интранатальной гипоксии доношенного плода для выявления резервов снижения гипоксических поражений ЦНС.

Материал и методы

Проведен сравнительный анализ анамнеза, течения беременности и родов, результатов гистологического исследования последов у 102 женщин, родоразрешенных в экстренном порядке при срочных родах путем кесарева сечения по поводу прогрессирующей интранатальной гипоксии плода или ее сочетания с аномалиями родовой деятельности. Всем женщинам накануне родоразрешения выполняли кардиотокографию (КТГ), ультразвуковые и доплерометрические исследования.

Гипоксию плода в родах устанавливали по результатам КТГ, выполненной в динамике (3 балла и менее по шкале И.С. Сидоровой, 2005) [21], и наличию лактат-ацидоза. Материалом для оценки кислотно-основного баланса и лактат-ацидоза являлась амниотическая жидкость, забор образцов которой проводился в первом периоде срочных родов в объеме не менее 5 мл с помощью амниотомии или при спонтанном излитии околоплодных вод. Концентрацию лактата в образце амниотической жидкости определяли биохимическим методом набором Fluitest® LA (Bioscon, Германия) на биохимическом анализаторе кинетическом АБхФк-02 на длине волны 550 нм. Принцип метода основан на ферментативной реакции превращения лактата в пируват. Получившаяся в результате перекись водорода использовалась в следующей ферментативной реакции, дающей цветное окрашивание. Лактатоксидаза расщепляла лактат на пируват и перекись водорода, которая реагировала в присут-

ствии пероксидазы с 4-аминоантипирином, образуя красный хинониминный краситель. Возрастание интенсивности окраски было пропорционально концентрации лактата.

Поскольку количество амниотической жидкости может значительно различаться у разных женщин, а гипоксия плода способна как повышать ее содержание, так и снижать [22], а также принимая во внимание, что основным источником амниотической жидкости является моча плода, то для компенсации эффекта разведения производился перерасчет содержания лактата на креатинин — основной компонент мочи плода. Креатинин определяли биохимическим набором Креатинин ФС («Диакон», Россия) с разведением амниотической жидкости дистиллированной водой в соотношении 1:49. Принцип метода основан на том, что в щелочном растворе пикрата креатинин образует красно-оранжевый окрашенный комплекс. Изменение окраски за фиксированное время было пропорционально концентрации креатинина в образце.

Математическую обработку полученных результатов исследования проводили по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакета программ прикладной статистики Microsoft Excel 2010, Statistica 6.1, Medcalc (9.1.0.1). Клиническую информативность диагностического теста концентрации лактата в амниотической жидкости оценивали с помощью ROC-анализа [23]. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В зависимости от перинатальных исходов пациентки, родоразрешенные в экстренном порядке путем кесарева сечения, были ретроспективно разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 52 женщины, новорожденные которых имели поражение ЦНС гипоксического генеза; во 2-ю группу — 50 женщин, у новорожденных которых гипоксические поражения ЦНС отсутствовали.

Средний возраст, гинекологический и репродуктивный анамнез у женщин сопоставляемых групп были идентичны ($p > 0,05$). При анализе частоты и структуры экстрагенитальных заболеваний выявлено, что матери новорожденных, имевших гипоксические поражения ЦНС, чаще ($p < 0,05$) страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы (75,0%) по сравнению с женщинами 2-й группы (40%) при отсутствии различий по другим нозологиям. Сравнительная оценка течения беременности у пациенток двух групп продемонстрировала, что угроза прерывания (42,3 и 14%), в том числе начиная с I триместра (25 и 4%), гестозы средней степени тяжести (26,9 и 4%) и клинические проявления острой респираторной вирусно-бактериальной инфекции (40,4 и 16%) чаще были выявлены у женщин 1-й группы ($p < 0,05$).

Таблица 1. Биометрическая и доплерометрическая оценка функциональной системы мать—плацента—плод накануне родов у женщин двух групп, абс. (%)

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=50)
Нарушение кровотока:		
IA степени	10 (19,2)	6 (12,0)
IB степени	16 (30,8)*	6 (12,0)
II степени	14 (26,9)	12 (24,0)
Маловодие	19 (36,5)*	8 (16,0)
Многоводие	19 (36,5)	16 (32,0)
Задержка роста плода	12 (23,1)*	2 (4,0)

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению ко 2-й группе.

У всех беременных за 1–7 дней до родоразрешения была проведена комплексная оценка функционального состояния плода (табл.1). Из табл. 1 следует, что ультразвуковые маркеры поражений ЦНС гипоксического генеза (маловодие, задержка роста плода и гемодинамические нарушения IB степени) чаще ($p < 0,05$) выявлялись у матерей 1-й группы. При этом гемодинамические нарушения II степени одинаково часто были диагностированы у женщин обеих групп ($p > 0,05$). Умеренные нарушения реактивности сердечного ритма плода по данным КТГ накануне родов чаще ($p < 0,01$) диагностировались у матерей, которые родили детей с гипоксическими поражениями ЦНС (36,5%) по сравнению с пациентками 2-й группы (18%). В плане реализации гипоксических поражений ЦНС наиболее высокую прогностическую ценность положительного результата имело наличие у плодов внутриутробной гипотрофии (86%), умеренную — нарушение кровообращения IB степени (73%) и маловодие (70%).

Далее мы проанализировали балльную оценку интранатальной КТГ, послужившую показанием к кесареву сечению. Несмотря на то что частота выраженных (57,7 и 38%) и умеренных (40,4 и 62%) нарушений реактивности сердечного ритма плодов у рожениц двух групп была идентичной ($p > 0,05$), только у половины новорожденных в последующем произошла клиническая реализация гипоксии в церебральные расстройства. У женщин обеих групп в каждом третьем случае наблюдались аномалии родовой деятельности (34,6 и 32,0% соответственно; $p > 0,05$). Околоплодные воды, окрашенные меконием, изливались у половины женщин, родивших детей с гипоксическими поражениями ЦНС (53,8%), что было достоверно чаще ($\chi^2 = 9,6$; $p = 0,0019$) по сравнению с пациентками 2-й группы (22,0%). Следует отметить, что у каждой третьей роженицы 1-й группы меконий был густой консистенции при отсутствии такового во 2-й группе ($p < 0,001$).

Мы оценили прогностическое значение отдельных маркеров гипоксии плода (КТГ, меконий в водах) для формирования группы риска гипоксических поражений ЦНС у новорожденных (рис. 1). Обнаруже-

ние выраженных нарушений сердечного ритма плода при интранатальной КТГ (2 балла и менее по шкале И.С. Сидоровой) в отношении прогноза гипоксических поражений ЦНС показало низкую чувствительность и прогностическую ценность положительного результата. Прогностическая ценность наличия мекония в амниотической жидкости в плане реализации гипоксических поражений ЦНС новорожденного была умеренной (72%).

Мы проанализировали значение оценки по шкале Апгар для прогноза перинатальных гипоксических поражений ЦНС. Как видно из табл. 2, оценка по шкале Апгар ≤ 4 баллов на 1-й минуте жизни отмечалась только у детей, родившихся у матерей 1-й группы, и сохранялась спустя 5 мин в 7,7% случаев. Дети, родившиеся у матерей сопоставляемых групп, на первой минуте жизни имели с равной частотой оценку по шкале Апгар 5–7 баллов, однако на 5-й минуте жизни такая оценка сохранялась чаще ($p < 0,05$) только у детей, имевших впоследствии гипоксическое поражение ЦНС.



Рис. 1. Информативность интранатальной КТГ (шкала И.С. Сидоровой, 2005) и окраски околоплодных вод для прогноза гипоксических поражений ЦНС.

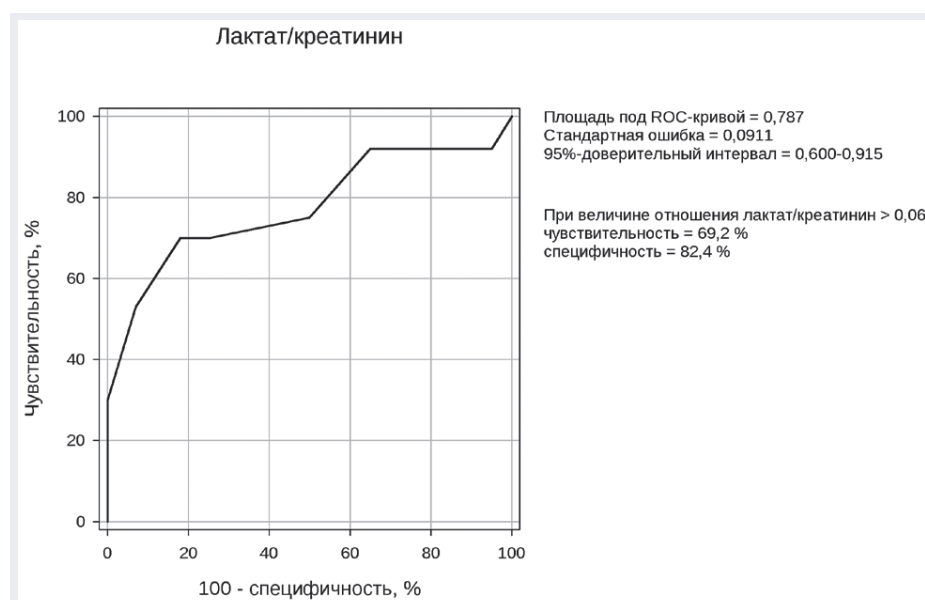


Рис. 2. Чувствительность и специфичность определения лактата в амниотической жидкости (в ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина) для прогнозирования перинатального гипоксического поражения ЦНС.

Тяжесть и длительность гипоксического повреждения плода определялись функциональными способностями плаценты, о которых объективно можно судить по их патоморфологическим характеристикам. В последах матерей, родивших детей с гипоксическими поражениями нервной системы, по сравнению с последами матерей 2-й группы преобладала хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность (38,5 и 12,0% соответственно; $p < 0,05$). Компенсированная хроническая недостаточность плаценты выявлялась в подавляющем большинстве случаев (74%) в плацентах женщин 2-й группы и только в $\frac{1}{3}$ плацент матерей 1-й группы (32,7%; $p < 0,05$).

Нами была исследована амниотическая жидкость, полученная в первом периоде срочных родов у 36 женщин сопоставляемых групп: 12 женщин 1-й группы и 24 женщины 2-й группы. При проведении ROC-анализа условной границей (cut-off value), разделяющей рожениц на группы, явилась концентрация

лактата 0,06 ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина [95%ДИ 0,600–0,915]. На рис. 2 видно, что в 69,2% случаев в амниотической жидкости матерей, новорожденные которых имели перинатальное поражение ЦНС, и в 17,6% случаев без такового диагноза отмечалось повышенное ($>0,06$ ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина) содержание лактата, указывающее на умеренную чувствительность и высокую специфичность данного диагностического теста. Определение концентрации лактата в амниотической жидкости в пересчете на креатинин в комбинации с патологическими результатами КТГ, во всех случаях послужившими показанием к абдоминальному родоразрешению, позволило повысить специфичность диагностического теста в 1,3 раза. Примечательно, что умеренные концентрации лактата в амниотической жидкости ($<0,05$ ммоль/л лактата на 1 мкмоль/л креатинина) коррелировали с балльной оценкой по шкале Апгар на 1-й ($r=0,28$; $p=0,043$) и 5-й минутах после рождения ($r=0,27$; $p=0,049$).

Таблица 2. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар у пациенток сопоставляемых групп, абс. (%)

Оценка по шкале Апгар	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=50)
На 1-й минуте жизни:		
10–8 баллов	1 (1,9)	6 (12,0)
7–5 баллов	44 (84,6)	44 (88,0)
≤4 балла	7 (13,5)	0
На 5-й минуте жизни:		
10–8 баллов	23 (44,2)*	37 (74,0)
7–5 баллов	25 (48,1)*	13 (26,0)
≤4 балла	4 (7,7)	0

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению ко 2-й группе.

Заключение

Таким образом, в патогенезе гипоксических поражений ЦНС у доношенных новорожденных, перенесших интранатальную гипоксию, послужившую показанием к экстренному кесареву сечению, имела значение хроническая плацентарная недостаточность на фоне сердечно-сосудистых заболеваний матери, перманентной угрозы прерывания беременности, гестоза средней степени тяжести, острых инфекций и обострений хронических инфекций верхних дыхательных путей. Гипоксические поражения ЦНС формировались во всех случаях при рождении ребенка с оценкой по шкале Апгар ≤ 4 баллов, а при оценке 5–7 баллов неврологический прогноз был сомнительным. Более половины пациенток 1-й группы были родоразрешены путем кесарева сечения с опозданием, о чем свидетельствовала оценка по шкале Апгар < 7 баллов, которая не определяла наличие неврологических нарушений у новорожденного в раннем неонатальном периоде.

Биометрические и функциональные маркеры плацентарной недостаточности имеют низкую чув-

ствительность при прогнозировании гипоксических поражений ЦНС. Интерпретация интранатальной КТГ приводила к высокому числу ложноположительных результатов мониторинга, о чем свидетельствовало рождение в половине случаев детей, не имеющих неврологических расстройств, хотя их родоразрешение проводилось в связи с выраженным интранатальным дистрессом.

Определение лактата в амниотической жидкости при патологических параметрах интранатальной КТГ (3 балла и менее по шкале И.С. Сидоровой) может быть использовано для уточняющей диагностики интранатальной гипоксии плода. При сочетании задержки развития плода с нарушением плацентарного кровообращения I Б степени и излитии в родах околоплодных вод, окрашенных меконием, а также в случаях сочетания признаков «лактат более 0,06 ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина и патологическая КТГ» рациональным способом родоразрешения, позволяющим снизить частоту перинатальных гипоксических поражений ЦНС, следует признать кесарево сечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chao C.P., Zaleski C.G., Patton A.C.* Neonatal Hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radio Graphics* 2006; 26: 159–172.
2. *Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О.* Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2006; 4: 41–46. (Barashnev Yu.I., Rozanov A.V., Panov V.O. The role of hypoxic-traumatic brain injury in the formation of disability from childhood. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2006; 4: 41–46.)
3. *Демьянова Н.М.* Предикторы и последствия перинатальной гипоксической энцефалопатии у детей первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск 2009; 22. (Dem'yanova N.M. Predictors and consequences of perinatal hypoxic encephalopathy at infants: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Krasnoyarsk 2009; 22.)
4. *Еремينا О.В.* Совершенствование диагностики и тактики ведения родов при интранатальной гипоксии плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2014; 24. (Eremina O.V. Improving the diagnosis and labor tactics with intranatal fetal hypoxia: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2014; 24.)
5. *Павлова Н.Г.* Актуальные проблемы перинатологии — итоги 20 лет исследований лаборатории физиологии и патофизиологии плода. *Журн акуш и жен болезней* 2010; 59: 1: 51–56. (Pavlova N.G. Actual problems of perinatology — 20 years research results of fetus's physiology and pathophysiology laboratory. *Zhurn akush i zhen bolezney* 2010; 59: 1: 51–56.)
6. *Wilcox A.L., Calise D.V., Chapman S.E. et al.* Hypoxic/ischemic Encephalopathy Associated with Placental Insufficiency in a Cloned Foal. *Vet Pathol* 2009; 46: 75–79.
7. *Черкасская Г.В.* Оценка диагностических возможностей различных методов интранатального фетального мониторинга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2014; 21. (Cherkasskaya G.V. Evaluation of diagnostic capabilities of various intranatal fetal monitoring methods: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg 2014; 21.)
8. *Савельева Г.М., Курцер М.А., Клименко П.А. и др.* Интранатальная охрана здоровья плода. Достижения и перспективы. *Акуш и гин* 2005; 3: 3–7. (Savel'eva G.M., Kurtser M.A., Klimenko P.A. et al. Intranatal fetal health protection. Achievements and prospects. *Akush i gin* 2005; 3: 3–7.)
9. *Зеленко Е.Н.* Анализ амплитудно-частотных характеристик колебаний сердечного ритма в диагностике дистресса плода во время беременности и родов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск 2006; 19. (Zelenko E.N. Analysis of the amplitude-frequency characteristics of heart rate in the diagnosis of fetal distress during pregnancy and childbirth: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Minsk 2006; 19.)
10. *Семенников М.В.* Клинико-лабораторные критерии диагностики внутриутробной гипоксии плода и прогнозирование перинатальных исходов у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск 2007; 20. (Semennikov M.V. Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of intrauterine fetal hypoxia and prediction of perinatal outcomes at pregnant women: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Chelyabinsk 2007; 20.)
11. *Шантарина Е.В.* Роль оксида азота и системы антиоксидантной защиты в патогенезе и клинических проявлениях перинатальной энцефалопатии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2005; 23. (Shantarina E.V. The role of nitric oxide and the antioxidant defense system in the pathogenesis and clinical manifestations of perinatal encephalopathy at children: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm 2005; 23.)
12. *Тикиджиев А.В.* Клиническое значение кислотно-основного состояния плодовой крови для течения и исхода родов при фетоплацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2008; 22. (Tikidzhiev A.V. The clinical significance of acid-base status of fetus's blood and outcome of labor with placental insufficiency: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2008; 22.)
13. *Горбенко Е.В.* Прогнозирование церебральных поражений у плодов рожениц относительного перинатального риска на основе оценки оксидантно-антиоксидантного статуса амниотической жидкости: Автореф. дис. ... канд.

- мед. наук. Барнаул 2006; 24. (Gorbenko E.V. Prediction of fetuses' cerebral lesions relatively to perinatal risk based on oxidant-antioxidant status of amniotic fluid assessment: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Barnaul 2006; 24.)
14. Roy K. K., Baruah J., Kumar S. et al. Cesarean Section for suspected fetal distress, continuous fetal heart monitoring and decision to delivery time. *Indian J Pediat* 2009; 75: 1249–1252.
15. Wiberg-Itzel E., Akerud H., Andolf E. et al. Association between adverse neonatal outcome and lactate concentration in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 135–142.
16. Зеленко Е.Н., Шилкина Е.В., Мельник Е.В. и др. Диагностика дистресса плода в родах по уровню лактата в околоплодных водах. <http://www.zdrav.by> (Zelenko E.N., Shilkina E.V., Mel'nik E.V. et al. Diagnosis of fetal distress in labor on the level of lactate in the amniotic fluid. <http://www.zdrav.by>.)
17. Ahanya S.N. Meconium passage in utero: mechanisms, consequences and management. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 1: 45–56.
18. Akerud H., Ronquist G., Wiberg-Itzel E. Lactate distribution in culture medium of human myometrial biopsies incubated under different conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: 6: E1414–1419.
19. Макаров И.О., Юдина Е.В., Белявская О.С. Сравнительная оценка показателей антенатальной кардиотокографии и состояния метаболизма новорожденных. *Рос вестн акуш гин* 2009; 6: 55–59. (Makarov I.O., Yudina E.V., Belyavskaya O.S. Comparative evaluation of antenatal cardiotocography indicators and metabolic status of newborns. *Ros vestn akush gin* 2009; 6: 55–59.)
20. Hamed H.O. Intrapartum fetal asphyxia: study of umbilical cord blood lactate in relation to fetal heart rate patterns. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 6: 1067–1073.
21. Сидорова И.С., Макаров И.О. Методы исследования при беременности и в родах. М: Медпресс-информ 2005; 126. (Sidorova I.S., Makarov I.O. Methods of research in pregnancy and delivery. Moscow: Medpress-inform 2005; 126.)
22. Brace R.A., Cheung C.Y. Amniotic fluid volume and composition after fetal membrane resection in late-gestation sheep. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2011; 50: 939–942.
23. Трухачева Н.В., Пупырев Н.П. Практическое руководство по статистической обработке экспериментальных данных. Барнаул 2010; 146. (Trukhacheva N.V., Pupyrev N.P. Practical guidance on the statistical analysis of the experimental data. Barnaul 2010; 146).

Поступила 12.02.15

Влияние реологических свойств крови на показатели эхокардиографии у новорожденных, перенесших церебральную ишемию

А.Н. Узунова, М.В. Назарова

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

Impact of blood rheological properties on echocardiographic parameters in newborn infants who have experienced cerebral ischemia

A.N. Uzunova, M.V. Nazarova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Проанализированы параметры эхокардиографии новорожденных, перенесших церебральную ишемию. Пациенты были разделены на две группы: в 1-й группе величина гематокрита крови составляла 30–50%, во 2-й группе – 51–68%. У пациентов 2-й группы выявлено уменьшение линейных размеров и объемных показателей левого желудочка, что может свидетельствовать о тенденции к увеличению ригидности и снижению контрактильных свойств миокарда. Полученные результаты у новорожденных, перенесших церебральную ишемию и имеющих показатели гематокрита крови более 50%, можно интерпретировать как доклинические проявления миокардиальной дисфункции.

Ключевые слова: новорожденные дети, церебральная ишемия, гематокрит, миокардиальная дисфункция.

Echocardiographic parameters were analyzed in newborn infants who had experienced cerebral ischemia. The patients were divided into 2 groups: 1) 30–50% packed cell volume; 2) 51–68% packed cell volume. Group 2 was found to have reductions in left ventricular linear dimensions and volume indices, which might suggest that there was a trend for higher rigidity and lower contractility of the myocardium. The findings of neonatal infants who have experienced cerebral ischemia and have a packed cell volume of more than 50% may be interpreted as the preclinical manifestations of myocardial dysfunction.

Key words: newborn infants, cerebral ischemia, packed cell volume, myocardial dysfunction.

Многие заболевания новорожденных в своем эволюционном развитии имеют основу в виде нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы при переходном функционировании от плода к новорожденному [1]. Сердечно-сосудистая система участвует во всех адаптационно-компенсаторных процессах и является их универсальным регулятором [2, 3]. Эхокардиография (ЭхоКГ) – метод исследования, основанный на способности ультразвука проникать в ткани организма и отражаться от поверхности различных сред, что позволяет в реальном масштабе времени получить информацию о морфологии, кинетике отдельных структур и всего сердца в целом, а также оценить состояние гемодинамики [4, 5].

Основным показателем насосной деятельности сердца является мощность сердечных сокращений. Величина сердечного выброса новорожденного зависит преимущественно от постнагрузки, обусловленной периферическим сосудистым сопротивлением [6] и вязкостью крови, которая определяется, кроме всего прочего, содержанием форменных элементов и белков [7]. Гематокрит является одним из основных факторов, определяющих вязкость крови [8].

Нормальные значения гематокрита, определяемого как отношение суммарного объема всех форменных элементов к общему объему крови [9], у детей 0–7 сут жизни составляют 42–66%. Полицитемия новорожденных, возникающая по причине хронической внутриутробной гипоксии, патологического течения периода адаптации, дефицита жидкости, обуславливающего, наряду со многими факторами, транзиторную потерю первоначальной массы тела, приводит к увеличению показателя гематокрита [10, 11]. При клиническом наблюдении за этой категорией пациентов отмечается тенденция к более медленной положительной динамике нарушенной функции ЦНС по мере нарастания гематокрита, показатели которого не выходят, однако, за пределы физиологической нормы для детей данного возраста.

Цель исследования: определить возможности интерпретации данных ЭхоКГ новорожденных, перенесших церебральную ишемию, с позиций изменения величины гематокрита крови.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 100 новорожденных, в том числе 70 доношенных новорожденных раннего неонатального периода, госпитализированных в неврологическое отделение МБУЗ ДГКБ № 8 Челябинска из родильных домов с диагнозом: церебральная ишемия. Критерии исключения: врожденные аномалии развития, тяжелая соматическая патология, родовая травма.

© А.Н. Узунова, М.В. Назарова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:67–70

Адрес для корреспонденции: Узунова Анна Николаевна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней и педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета

Назарова Мария Валерьевна – заочный асп. той же каф.
454092 Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Для уточнения диагноза, кроме анализа анамнеза, оценки клинических данных, определения неврологического статуса, всем пациентам проведены инструментальные исследования ЦНС: нейросонография (НСГ), эхо-энцефалоскопия (ЭхоЭС), что позволило, в частности, подтвердить факт наличия у них церебральной ишемии. Лабораторное обследование включало общепринятый набор клинико-биохимических исследований крови. Показатели гематокрита определялись методом микрогематокрита (определение объема уплотненных клеток) на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-6400 J\K (Япония).

Всем детям, включенным в исследование, проведена ЭхоКГ в В-, М- и доплеровских режимах (импульсно-волновом, непрерывноволновом и цветовом) на ультразвуковом цифровом диагностическом сканере MySono U6-RUS (Корея). Приборы оборудованы секторным и микроконвексным датчиками с диапазоном частот от 3 до 8 МГц.

Исследование проводили в положении обследуемых на спине с применением стандартных доступов — левого парастерального, апикального и субкостального. В каждом из этих доступов получали срезы по длинной и короткой осям. Оценку систолической функции левого желудочка проводили в М-режиме по общепринятой методике с определением конечного диастолического размера левого желудочка ($KDP_{лж}$), конечного систолического размера левого желудочка ($KCP_{лж}$), конечного диастолического объема левого желудочка ($KDO_{лж}$), конечного систолического объема левого желудочка ($KCO_{лж}$), конечного диастолического размера правого желудочка ($KDP_{пж}$), полости левого предсердия, фракции выброса, фракции укорочения, ударного объема сердца — объема крови, вытолкнутой из левого желудочка во время систолы [12]. Рассчитывался также ударный индекс — отношение ударного объема сердца к площади поверхности тела.

Пациенты с церебральной ишемией были разделены на две группы в зависимости от величины гематокрита крови: 1-ю группу составили 44 ребенка с показателем гематокрита 31–50%, 2-ю группу — 26 новорожденных со значением гематокрита 51–68%. У 30 пациентов контрольной группы (3-я группа), не имевших анамнестических, клинических и инструментальных данных, свидетельствующих о перенесенной церебральной ишемии, величина гематокрита колебалась от 33,4–48,7%.

Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistika 7.0 методами непараметрической статистики. Все величины представлены как среднее $\pm$ ошибка средней. Для оценки достоверности различий использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате анализа анамнестических данных выявлено, что 56,1% новорожденных, перенесших церебральную ишемию, были рождены от первой беременности, 35,7% — от третьей и более. Подавляющее число женщин, дети которых перенесли церебральную ишемию, имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и сопутствующую соматическую патологию. У всех матерей детей исследуемой группы была диагностирована хроническая фетоплацентарная недостаточность. Диагноз ОПГ¹-гестоза был поставлен у 24% беременных. Инфекционные осложнения диагностированы у 72% женщин. Физиологические роды имели место у 65%, оперативное родоразрешение проведено в 35% случаев. Патологическое течение родов зарегистрировано у 64% матерей основной группы. Признаки незрелости к моменту родов и задержка внутриутробного развития отмечены у 15% новорожденных с церебральной ишемией. Масса при рождении у детей анализируемой группы составляла от 2500 до 4810 г, в группе сравнения — от 2880 до 4200 г.

Анализируя семейный анамнез у новорожденных детей с церебральной ишемией, следует заметить, что у 17% имела место отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, из них у 42% ($p < 0,001$) — по нарушению ритма сердца.

Учитывая тот факт, что тяжесть поражения ЦНС у детей может оказывать влияние на выраженность нарушений функции сердечно-сосудистой системы [13], мы проанализировали клинико-инструментальные показатели, подтверждающие наличие церебральной ишемии у детей основной группы. Клинические проявления поражения ЦНС у детей были разнообразными. У всех новорожденных имела место гипотония и/или асимметрия мышечного тонуса. Вторыми по частоте встречаемости (82%) были синдром срыгиваний и «ячеистость» кожных покровов. Цианоз носогубного треугольника отмечен в 52% случаев, а синдром угнетения ЦНС и синдром гипервозбудимости выявлялись у 25 и 15% детей данной группы соответственно. Судорожный синдром как один из клинических маркеров тяжести поражения ЦНС зарегистрирован у 2% новорожденных.

По данным ЭхоЭС, 87% пациентов имели признаки внутричерепной гипертензии, а 22% — сочетание внутричерепной гипертензии и гидроцефалии. У 78% новорожденных выявлены отклонения на НСГ, подтверждавшие перенесенную внутриутробную либо интранатальную гипоксию, в виде диффузных изменений мозговой ткани (у 67%), отека головного мозга (у 7%), признаков незрелости ЦНС (у 5%).

В результате комплексного обследования у 6% детей основной группы была диагностирована цере-

¹ ОПГ — отеки, протеинурия, гипертензия.

Таблица. Показатели ЭхоКГ новорожденных, перенесших церебральную ишемию, в зависимости от величины гематокрита крови (n=100)

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=26)	Здоровые (n=30)	P_{1-2}	P_{2-3}
КДР _{лж} , см	1,57±0,05	1,42±0,05	1,56±0,07	<0,05	<0,05
КСР _{лж} , см	0,93±0,03	0,84±0,03	0,98±0,03	<0,05	<0,001
КДО _{лж} , мл	6,85±0,45	5,34±0,65	8,39±1,2	<0,05	<0,05
КСО _{лж} , мл	1,92±0,13	1,62±0,26	2,38±0,36		
Полость ЛП, см	0,77±0,02	0,78±0,04	0,83±0,02		
КДР _{пж} , см	0,95±0,04	0,87±0,05	1,04±0,06		<0,05
ФВ, %	71,6±1,7	72,7±1,0	72,2±2,2		
ФУ, %	38,97±1,26	37,78±1,24	36,7±1,57		
УО, мл	5,25±0,93	3,06±0,37	4,47±0,74	0,05	<0,05
УИ, мл/м ²	20,4±1,63	14,26±1,7	17,2±2,68		<0,05

Примечание. ЛП – левое предсердие; ЛЖ-левый желудочек; ПЖ - правый желудочек; ФВ – фракция выброса; ФУ – фракция укорочения; УО – ударный объем; УИ – ударный индекс.

бральная ишемия 1-й степени, у 91% – 2-й степени, у 3% – 3-й степени тяжести. Таким образом, подавляющее большинство составили пациенты со 2-й степенью церебральной ишемии.

При сравнении данных ЭхоКГ выявлены особенности их в анализируемых группах детей в зависимости от величины гематокрита крови (см. таблицу). Показатели ЭхоКГ у новорожденных с церебральной ишемией независимо от величины гематокрита крови находились в пределах допустимых значений для данной возрастной группы [14]. Показатели у пациентов с церебральной ишемией и значениями гематокрита крови от 31 до 50% (1-я группа) не отличались от таковых у здоровых детей.

С нарастанием величины гематокрита у пациентов 2-й группы отмечено уменьшение таких линейных показателей, как КДР_{лж}, КСР_{лж}, КДР_{пж}. Зарегистрированное снижение КДО_{лж} (объем крови в левом желудочке в конечный момент наполнения в диастолу) может являться следствием уменьшения линейных размеров левого желудочка сердца, т.е. длины саркомеров сердечной мышцы перед сокращением (систолей). Полученные результаты могут свидетельствовать о снижении преднагрузки на сердце и, как следствие, уменьшении мощности сердечного сокращения через механизм Франка–Старлинга [6].

При анализе величины ударного объема и ударного индекса выявлено снижение обоих показателей во 2-й группе детей. Данный факт также может свидетельствовать о том, что в связи с нарастанием вели-

чины гематокрита крови изменяется сила сердечных сокращений.

КСО_{лж}, косвенно характеризующий объем крови, который может быть выброшен из полости левого желудочка при увеличении силы сокращений миокарда, у пациентов с церебральной ишемией по сравнению с таковым у здоровых детей был снижен. Следует отметить, что уменьшение этого показателя было более существенным при увеличении показателя гематокрита крови более 50%, не достигая, однако, уровня достоверности.

Заключение

Таким образом, нарастание величины гематокрита крови у новорожденных, перенесших церебральную ишемию, сопровождается изменениями параметров сердечной деятельности, регистрируемыми при ЭхоКГ. В частности, отмечено уменьшение таких линейных характеристик левого желудочка, как КДР и КСР при снижении КДО, что способствует снижению ударного объема сердца. Полученные результаты могут свидетельствовать о тенденции к увеличению ригидности и снижению контрактильных свойств миокарда при нарастании величины гематокрита крови у пациентов с церебральной ишемией. Данный факт, на наш взгляд, можно интерпретировать как «доклинические» проявления миокардиальной дисфункции, которые, по-видимому, следует учитывать при проведении терапии у этой категории детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М: МЕДпресс-информ 2004; 600. (Belozеров Yu.M. Pediatric cardiology. Moscow: MEDpress-inform 2004; 600.)
2. Царегородцев А.Д., Таболин В.А. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Клиническая кардиология. М: Медпрактика-М 2004; 5: 396. (Caregorodcev A.D., Tabolin V.A. Guide to pharmacotherapy in Pe-

- diatrics and pediatric surgery. Clinical cardiology. Moscow: Medpraktika-M 2004; 5: 396.)
3. Детская кардиология. Под ред. Дж. Хоффмана. Пер. с англ. М: Практика 2006; 543. (Pediatric cardiology. Dzh. Hoffman (ed.). Moscow: Praktika 2006; 543.)
 4. Шиллер М., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М: Практика 2005; 344. (Shiller M., Osipov M.A. Clinical echocardiography. Moscow: Praktika 2005; 344.)
 5. EL-Khuffash A., Davis P.G., Walsh K. et al. Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. J Perinatol 2008; 28: 482–486.
 6. Физиология человека. Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Корот'ко. М: Медицина 2003; 656. (Human physiology. V.M. Pokrovskij, G.F. Korot'ko (eds). Moscow: Meditsina 2003; 656.)
 7. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Нижний Новгород: Изд-во НГМА 2001; 188. (Prahov A.V., Gaponenko V.A., Ignashina E.G. Heart disease of the fetus and newborn child. Nizhny Novgorod: Izd-vo NGMA 2001; 188.)
 8. Липунова Е.А., Скоркина М.Ю. Физиология крови: монографическое исследование. Белгород: Изд-во БелГУ 2007; 324. (Lipunova E.A., Skorkina M.Yu. Physiology of blood: a monographic study. Belgorod: Izd-vo BelGU 2007; 324.)
 9. Гистология, цитология и эмбриология. Под ред. Ю.И. Афанасьева, С.Л. Кузнецова, Н.А. Юриной. М: Медицина 2004; 768. (Histology, Cytology and embryology. Yu.I. Afanas'ev, S.L. Kuznetsov, N.A. Yurina (eds). Moscow: Meditsina 2004; 768.)
 10. Шабалов Н.П. Неонатология. М: МЕДпресс-информ 2004; 235. (Shabalov N.P. Neonatology. Moscow: MEDpress-inform, 2004; 235.)
 11. Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Неонатология. Практические рекомендации. М: Медлит 2010; 522. (Roos R., Gencel'-Borovicheni O., Prokitte G. Neonatology. Practical recommendations. Moscow: Medlit 2010; 522.)
 12. Воробьев В.С., Бутаев Т.Д. Клиническая Эхо-кардиоскопия у детей и подростков: руководство для врачей. Ст-Петербург: Спецлит 1999; 423. (Vorob'ev V.S., Butaev T.D. Clinical Echo-cardioscope in children and adolescents: a guide for physicians. St-Petersburg: Spetslit 1999; 423.)
 13. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М: Триада-Х 2001; 638. (Barashnev Yu.I. Perinatal neurology. Moscow: Triada-Kh 2001; 638.)
 14. Белозеров Ю.М., Потылико Г.Н., Болбиков В.В. и др. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста. М: Медицинские компьютерные системы 1995; 190. (Belozеров Yu.M., Potyliko G.N., Bolbikov V.V. et al. Ultrasound semiotics and diagnostics in cardiology children. Moscow: Medicinskie komp'yuternye sistemy 1995; 190.)

Поступила 02.02.15

Диагностическое значение показателя коэнзима Q_{10} в крови у детей с митохондриальными заболеваниями

Е.А. Николаева, М.Н. Харабадзе, И.В. Золкина, Т.Е. Кулагина, Т.Н. Васина, С.Н. Ставцева, П.Б. Глаговский, И.С. Мамедов, П.В. Новиков

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; Медицинский институт ГБОУ ВПО «Орловский государственный университет»; Медицинская лаборатория ООО «ХромсистемсЛаб», Москва

Diagnostic value of blood coenzyme Q_{10} levels in children with mitochondrial diseases

E.A. Nikolaeva, M.N. Kharabadze, I.V. Zolkina, T.E. Kulagina, T.N. Vasina, S.N. Stavtseva, P.B. Glagovsky, I.S. Mamedov, P.V. Novikov

“Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University”, Moscow; Medical Institute, “Orel State University”; ООО “ChromsystemsLab” Medical Laboratory, Moscow

С целью установления диагностической значимости изменения показателя коэнзима Q_{10} проведено исследование его уровня в крови у 15 детей с митохондриальными заболеваниями (1-я группа). Группу сравнения составили 13 детей с нейродегенеративными заболеваниями (2-я группа). В контрольную группу вошли 29 здоровых детей аналогичного возраста. Средний уровень коэнзима Q_{10} в 1-й группе детей ($0,56 \pm 0,06$ мкмоль/л) не отличался от значений контрольной группы. Однако у этих пациентов было значительно снижено отношение коэнзим Q_{10} /холестерин ($0,10 \pm 0,01$; $p < 0,001$). У больных старшей возрастной подгруппы определялся достоверно более низкий уровень коэнзима Q_{10} , что, по-видимому, отражает прогрессирующий характер патологии. Отмечена тенденция к снижению с возрастом отношения коэнзим Q_{10} /холестерин. У детей 2-й группы выявлено более высокое содержание коэнзима Q_{10} в крови ($1,53 \pm 0,23$ мкмоль/л; $p < 0,001$), чем в 1-й группе, и повышение отношения коэнзим Q_{10} /холестерин ($0,31 \pm 0,04$ мкмоль/л; $p < 0,001$). Рекомендуется продолжить исследования для установления обоснованности использования низких показателей коэнзима как дополнительного критерия дифференциальной диагностики митохондриальных болезней.

Ключевые слова: дети, митохондриальные болезни, нейродегенеративные болезни, коэнзим Q_{10} , холестерин, диагностика.

To establish the diagnostic value of a change in the indicator coenzyme Q_{10} , its blood levels were tested in 15 children with mitochondrial diseases (Group 1). A comparison group consisted of 13 children with neurodegenerative diseases (Group 2). A control group included 29 healthy children of the same age. In Group 1 patients, the mean coenzyme Q_{10} level ($0,56 \pm 0,06$ mcmol/l) did not differ from that in the control group. However, these patients had a considerably lower coenzyme Q_{10} /cholesterol ratio ($0,10 \pm 0,01$; $p < 0,001$). The patients in the older age subgroup were found to have a significantly lower coenzyme Q_{10} level, which seems to reflect the progressive nature of the abnormality. There was a trend for the coenzyme Q_{10} /cholesterol ratio to decline with age. Group 2 children had higher blood coenzyme Q_{10} levels ($1,53 \pm 0,23$; $p < 0,001$) than Group 1 and an increased Q_{10} /cholesterol ratio ($0,31 \pm 0,04$; $p < 0,001$). It is advisable to continue the investigation to provide a rationale for using low coenzyme values as an additional criterion for the differential diagnosis of mitochondrial diseases.

Key words: children, mitochondrial diseases, neurodegenerative diseases, coenzyme Q_{10} , cholesterol, diagnosis.

Митохондриальные болезни — большая гетерогенная группа патологических состояний, в основе которых лежат генетически детерминированные расстройства клеточной биоэнергетики [1, 2]. Заболевания, как правило, проявляются тяжелыми нарушениями нервной, мышечной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, поражением органов

чувств. Диагностика и дифференциальная диагностика митохондриальных болезней затруднена, что связано с разнообразием и недостаточной специфичностью клинических признаков, сходством наблюдаемых симптомокомплексов с проявлениями заболеваний иного происхождения — нейродегенеративных, нервно-мышечных, болезней соединительной ткани.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:71–75

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. того же отдела Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением психоневрологии и наследственных заболеваний с поражением ЦНС и нарушением психики у детей того же учреждения Золкина Ирина Вячеславовна — к.б.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии того же учреждения Кулагина Татьяна Евгеньевна — биотехнолог той же лаборатории 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Васина Тамара Николаевна — к.м.н., доц., зав. каф. «Педиатрия» Медицинского института Орловского государственного университета Ставцева Светлана Николаевна — ст. преподаватель каф. «Педиатрия» Медицинского института Орловского государственного университета, врач-генетик Детской областной клинической больницы им. З.И. Круглой 302028 Орел, ул. Октябрьская, д. 25 Глаговский Павел Борисович — зав. клинко-диагностической лабораторией ООО «ХромсистемсЛаб» 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 12 Мамедов Ильгар Салехович — к.м.н., директор Центра внедрения инновационных медицинских и фармацевтических технологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для улучшения диагностики предложено использовать диагностические критерии, в том числе клинические, метаболические, молекулярно-генетические и др.

Метаболические нарушения, наблюдаемые у пациентов с митохондриальными заболеваниями, в основном проявляются гиперлактат- и гиперпироватацидемией, метаболическим ацидозом, кетозом, усиливающимся после приема углеводов, органической ацидурией с повышенной экскрецией метаболитов цикла Кребса, дикарбоновых кислот, 3-метилглютаконовой кислоты. В последние годы обращено внимание, что митохондриальные энцефаломиопатии нередко сочетаются с низким уровнем коэнзима Q_{10} в крови и мышечной ткани [3].

Коэнзим Q_{10} — биологически активное соединение из группы убихинонов, входит в состав биологических мембран, существует в окисленной (убихинон) и восстановленной (убихинол) формах [4, 5]. Коэнзим Q_{10} служит одним из основных компонентов электронно-транспортной цепи митохондрий; в форме убихинона выполняет роль переносчика электронов от комплекса I (НАДН-коэнзим Q-оксидоредуктаза) и от комплекса II (сукцинатдегидрогеназа) к комплексу III (коэнзим Q-цитохром с-оксидоредуктаза). При этом происходит образование восстановленной формы — убихинола [5, 6], который, являясь мощным антиоксидантом, оказывает протективное действие на биологические мембраны, регулирует их проницаемость, ингибирует пероксидацию липопротеидов плазмы крови, обеспечивает восстановление активности токоферола [7, 8].

В организме млекопитающих наибольшее количество коэнзима Q_{10} содержится в сердечной и скелетной мышцах. Будучи липофильным, в кровяном русле коэнзим Q_{10} находится в соединении с липопротеинами и холестерином. У здоровых лиц в сыворотке/плазме крови и в мышцах содержание убихинона широко варьирует. У взрослых его уровень в крови составляет 0,5–1,7 мкмоль/л. Относительно детей — сведения противоречивы [5, 8, 9].

Как показали исследования, низкий уровень коэнзима Q_{10} в плазме и тканях определяется при приеме ряда лекарственных препаратов (например, статинов), а также при некоторых заболеваниях, в основном у лиц старшего возраста — болезнях Паркинсона и Альцгеймера, атеросклерозе, болезнях сердечно-сосудистой системы, сахарном диабете и др. При наследственных заболеваниях у детей выделены формы первичного дефицита коэнзима Q_{10} , обусловленные дефектами его биосинтеза (мутации генов *PDSS1*, *PDSS2*, *CoQ2*, *CoQ6*, *CoQ9*, *ADCK3*). Эти заболевания входят в группу митохондриальной патологии. Кроме того, недостаточность коэнзима Q_{10} , признанная вторичной, выявлена у пациентов с мевалоновой ацидемией (ген *MVK*), глутаровой ацидемией 2-го типа (ген *ETFDH*), атаксией-окулоmotorной апраксией 1-го типа (ген *ARTX*), сердечно-кожно-лицевым синдромом (ген *BRAF*), атаксией Фридрейха (ген *FXN*), миодистрофией Дю-

шенна (ген *DMD*) и митохондриальными болезнями, генез которых не связан с нарушениями биосинтеза коэнзима Q_{10} в крови и мышцах у части больных с митохондриальной патологией, ассоциированной с мутациями и делецией митохондриальной ДНК сообщили S. Zierz и соавт. (1989) [26], T. Matsuoka и соавт. (1991) [15, 16] и ряд других авторов [17–20].

Для выявления дефицита коэнзима Q_{10} используют определение его уровня в биологических жидкостях (плазме или сыворотке крови), фибробластах и мышечной ткани. Однако на содержание этого вещества в крови влияет поступление липидов с пищей и сывороточный уровень холестерина, в связи с этим предложено определять отношение показателя коэнзима Q_{10} к уровню холестерина [8, 10].

Цель исследования: определение содержания коэнзима Q_{10} в крови у детей с митохондриальными заболеваниями и установление диагностической значимости данного показателя.

Характеристика детей и методы исследования

В специализированном генетическом отделении НИКИ педиатрии проведено комплексное обследование 15 детей (1-я группа) в возрасте от 1 года до 16 лет (средний возраст $8,5 \pm 1,4$ года) с митохондриальными заболеваниями. Соотношение мальчики: девочки — 2:13. У 9 детей заболевания были обусловлены делециями или точковыми мутациями митохондриальной ДНК: у 3 пациентов диагностирован синдром Кернса—Сейра (крупная делеция митохондриальной ДНК), у 2 — митохондриальная энцефаломиопатия с пирамидно-экстрапирамидным синдромом (ген *ND1*), у 2 — митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией (ген *MTTK*), у 1 — синдром MELAS (ген *MTTL1*), у 1 — синдром Ли (ген *ND3*). У 6 детей диагностированы митохондриальные болезни ядерного происхождения: у 3 — лейкоэнцефалопатия с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата в мозговой ткани (ген *DARS2*), у 2 — синдром Ли (ген *SURF1*), у 1 — митохондриальная энцефаломиопатия с резкой задержкой физического развития (ген *NDUFB9*).

Группу сравнения (2-я группа) составили 13 детей в возрасте от 1 года до 15 лет (средний возраст $6,4 \pm 1,3$ года) с нейродегенеративными заболеваниями, в том числе с нейрональным цероидлипидозом, сфинголипидозом, эпилепсией, прогрессирующей атаксией. Соотношение мальчики: девочки — 4:9. В контрольную группу (3-я группа) вошли 29 здоровых детей в возрасте от 1 года до 16 лет (средний возраст $7,4 \pm 0,8$ года), проходивших плановое обследование в Центре здоровья Детской областной клинической больницы им. З.И. Круглой г. Орла (получено информированное согласие родителей). Соотношение мальчики: девочки — 16:13. Средний возраст детей трех групп статистически достоверно не различался.

Обследование больных первых двух групп включало комплекс клинических (анализ родословной, неврологическое, кардиологическое обследование и др.) и биохимических методов. У всех детей определяли уровень коэнзима Q_{10} в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием в УФ-диапазоне (хроматограф Shimadzu Nexera LC-30) и содержание холестерина в крови фотометрическим методом (анализатор Konelab Prime 60i) с последующим вычислением отношения коэнзим Q_{10} /холестерин. ДНК-диагностика заболеваний была проведена в лаборатории болезней обмена веществ (рук. — д.м.н., проф. Е.Ю. Захарова) МГНЦ РАМН.

Статистическую обработку полученных количественных данных осуществляли на персональном компьютере с применением методов вариационной статистики и корреляционного анализа. Использовали стандартные пакеты статистических программ Statistica, Excel 7,0. Определение статистической значимости проводили по t -критерию Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Содержание коэнзима Q_{10} в крови у детей 1-й группы, страдавших митохондриальными болезнями, составило $0,56 \pm 0,06$ мкмоль/л и не отличалось от показателя в контрольной группе, но было достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у детей 2-й группы с нейродегенеративными заболеваниями (табл. 1). У детей 2-й группы данный показатель ($1,53 \pm 0,23$ мкмоль/л) существенно превышал таковой у здоровых детей ($p < 0,01$).

Уровень холестерина в крови у больных 1-й и 2-й групп был достоверно выше, чем у здоровых ($p < 0,01$). Отношение коэнзим Q_{10} /холестерин было резко нарушено по сравнению с таковым у здоровых детей (см. табл. 1). При митохондриальных заболеваниях выявлено значимое снижение указанного параметра ($0,10 \pm 0,01$; $p < 0,001$), при нейродегенеративных заболеваниях — существенное повышение ($0,31 \pm 0,04$; $p < 0,002$).

Для проведения анализа исследуемых показателей у детей разного возраста в каждой группе были выделены подгруппы детей в возрасте 1–5 и 6–16 лет (табл. 2). У здоровых детей (3-я группа) связанных с возрастом различий выявлено не было.

У больных старшего возраста, страдавших мито-

хондриальными заболеваниями, содержание коэнзима Q_{10} в крови было достоверно ниже, чем в младшей подгруппе ($p < 0,05$), и достоверно отличалось от его уровня у детей того же возраста 2-й ($p < 0,001$) и 3-й ($p < 0,05$) групп. Кроме того, отмечена тенденция к более низкому уровню холестерина и более низкому отношению коэнзим Q_{10} /холестерин у больных старшего возраста. Исследование корреляционных взаимосвязей показало отрицательную корреляционную зависимость содержания в крови коэнзима Q_{10} и холестерина от возраста у детей этой группы ($r = -0,52$ и $r = -0,45$ соответственно; $p < 0,05$).

В группе детей с нейродегенеративными заболеваниями наблюдалась противоположная тенденция к более высоким показателям коэнзима Q_{10} , холестерина и их соотношения у пациентов старшей подгруппы (см. табл. 2). Эти возрастные различия недостоверны, по-видимому, в связи с небольшим количеством обследованных. Установлена положительная корреляция уровня коэнзима Q_{10} и холестерина в крови ($r = 0,66$; $p < 0,05$), кроме того, указанные параметры положительно коррелировали с возрастом больных ($r = 0,37$ и $r = 0,41$ соответственно; $p < 0,05$).

Сравнение изученных показателей у детей с митохондриальными заболеваниями, обусловленными мутациями митохондриальной ($n = 9$) и ядерной ($n = 6$) ДНК, не выявило различий. По возрасту эти подгруппы достоверно не различались.

Обсуждение

Как показали проведенные исследования, средний уровень коэнзима Q_{10} в группе детей с митохондриальными заболеваниями не отличался от значений контрольной группы. Однако этим пациентам было свойственно более высокое содержание холестерина и, как следствие, было значительно снижено отношение коэнзим Q_{10} /холестерин. У больных старшей возрастной подгруппы определялся достоверно более низкий уровень коэнзима Q_{10} , что, на наш взгляд, отражает прогрессирующий характер патологии. Отмечена тенденция (без достоверного различия) к снижению с возрастом отношения коэнзим Q_{10} /холестерин.

У детей с нейродегенеративными заболеваниями, не связанными с первичной митохондриальной дисфункцией, уровень холестерина (как и в 1-й группе) превышал показатели у здоровых детей. Результаты остальных исследований резко отличались от та-

Таблица 1. Показатели коэнзима Q_{10} и холестерина ($M \pm m$) в крови у обследованных детей

Группа детей	Коэнзим Q_{10} , мкмоль/л	Холестерин, ммоль/л	Коэнзим Q_{10} /холестерин
1-я группа, $n = 15$	$0,56 \pm 0,06$	$5,8 \pm 0,38$	$0,10 \pm 0,01$
2-я группа, $n = 13$	$1,53 \pm 0,23$	$4,8 \pm 0,31$	$0,31 \pm 0,04$
3-я группа, $n = 29$	$0,67 \pm 0,04$	$3,5 \pm 0,12$	$0,19 \pm 0,01$
p_{1-2}	$< 0,001$	—	$< 0,001$
p_{1-3}	—	$< 0,001$	$< 0,001$
p_{2-3}	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,002$

Таблица 2. Показатели коэнзима Q₁₀ и холестерина (M±m) в крови у детей разных возрастных групп

Группа детей	Коэнзим Q ₁₀ , мкмоль/л	Холестерин, ммоль/л	Коэнзим Q ₁₀ /холестерин
1-я группа, n=15			
Возраст 1–5 лет, n=5	0,74±0,14*	6,5±0,86	0,12±0,02
p _{1–2}		<0,05	<0,001
p _{1–3}		<0,001	<0,05
Возраст 6–16 лет, n=10	0,47±0,04	5,5±0,38	0,09±0,01
p _{1–2}	<0,001		<0,001
p _{1–3}	<0,05	<0,001	<0,001
2-я группа, n=13			
Возраст 1–5 лет, n=7	1,18±0,26	4,4±0,44	0,26±0,03
p _{2–3}	<0,001	<0,05	<0,05
Возраст 6–16 лет, n=6	1,93±0,37	5,3±0,38	0,37±0,07
p _{2–3}	<0,001	<0,001	<0,05
3-я группа, n=33			
Возраст 1–5 лет, n=17	0,64±0,04	3,5±0,16	0,19±0,02
Возраст 6–16 лет, n=16	0,69±0,07	3,6±0,18	0,20±0,02

Примечание. * – Достоверное отличие от старшей возрастной группы (p<0,05).

ковых у больных с митохондриальной патологией. Выявлено более высокое содержание коэнзима Q₁₀ в крови и повышение отношения коэнзим Q₁₀/холестерин, причем с возрастом эти изменения нарастают.

Полученные данные мы рассматриваем как предварительные в связи с небольшим количеством обследованных пациентов. Тем не менее результаты указывают на недостаточность коэнзима Q₁₀ у детей с митохондриальной патологией и подчеркивают различие звеньев патогенеза первичных митохондриальных болезней и нейродегенеративных заболеваний, имеющих иное происхождение. Клинические проявления этих заболеваний имеют большое сходство, что обуславливает трудности при дифференциальной диагностике. Окончательный диагноз формулируют на основании результатов молекулярно-генетического анализа, для целенаправленного проведения которого требуется установление предварительного диагноза.

Для этой цели используют диагностические критерии, учитывающие клинические, метаболические и другие данные. Возможно, одним из таких критериев могут служить показатели коэнзима Q₁₀ в крови.

Заключение

В патогенезе митохондриальных заболеваний, несомненно, играет роль недостаточность коэнзима Q₁₀. Для определения значения выявленных нарушений для лечения больных детей препаратами убихинона, установления обоснованности использования показателей коэнзима как дополнительного критерия дифференциальной диагностики митохондриальных болезней рекомендуется продолжить исследования в группе пациентов разного возраста, страдающих митохондриальными заболеваниями, вызванными дефектами ядерной и митохондриальной ДНК.

ЛИТЕРАТУРА

- Goldstein A.C., Bhatia P., Vento J.M. Mitochondrial Disease in Childhood: Nuclear Encoded. Neurotherapeutics 2013; 10: 2: 212–226.
- Saneto R., Sedensky M.M. Mitochondrial Disease in Childhood: mtDNA Encoded. Neurotherapeutics 2013; 10: 2: 199–211.
- Garrido-Maraver J., Cordero M.D., Oropesa-Ávila M. et al. Coenzyme Q₁₀ Therapy. Mol Syndromol 2014; 5: 3–4: 187–197.
- Ernster L., Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. Biochim Biophys Acta 1995; 1271: 195–204.
- Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q₁₀. J Am Coll Nutr 2001; 20: 6: 591–598.
- Quinzii C.V., Hirano M., DiMauro S. CoQ₁₀ deficiency diseases in adults. Mitochondrion 2007; 7: Suppl: 122–126.
- Frei B., Kim M., Ames B.N. Ubiquinol-10 is an elective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. Proc Natl Acad Sci 1990; 87: 4879–4883.
- Molyneux S.L., Yong J.M., Florkowski C.M. et al. Coenzyme Q₁₀: is there a clinical role and a case for measurement? Clin Biochem Rev 2008; 29: 71–82.
- Menke T., Niklowitz P., Schlüter B. et al. Plasma levels and redox status of coenzyme Q₁₀ in infants and children. Biofactors 2004; 20: 173–181.
- Hargreaves I.P. Coenzyme Q₁₀ in phenylketonuria and mevalonic aciduria. Mitochondrion 2007; 7: (1): 175–180.
- Quinzii C.V., DiMauro S., Hirano M. Human coenzyme Q₁₀ deficiency. Neurochem Res 2007; 32: 723–727.
- Artuch R., Salviati L., Jackson S. et al. Coenzyme Q₁₀: Deficiencies in Neuromuscular Diseases. Adv Exp Med Biol 2009; 652: 117–128.
- Emmanuele V., López L.C., Berardo A. et al. Heterogeneity of coenzyme Q₁₀ deficiency: Patient Study and Literature Review. Arch Neurol 2012; 69: 8: 978–983.
- Николаева Е.А., Мамедов И.С. Дефицит коэнзима Q₁₀

- у детей: клиничко-генетические варианты, диагностика и лечение. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 2: 77–83.
15. Zierz S., Jahns G., Jerusalem F. Coenzyme Q in serum and muscle of 5 patients with Kearns-Sayre syndrome and 12 patients with ophthalmoplegia plus. J Neurol 1989; 236: 2: 97–101.
 16. Matsuoka T., Maeda H., Goto Y., Nonaka I. Muscle coenzyme Q₁₀ in mitochondrial encephalomyopathies. Neuromuscul Disord 1991; 1: 6: 443–447.
 17. Montero R., Artuch R., Briones P. et al. Muscle coenzyme Q₁₀ concentrations in patients with probable and definite diagnosis of respiratory chain disorders. Biofactors 2005; 25: 1–4: 109–115.
 18. Miles M.V., Miles L., Tang P.H. et al. Systematic evaluation of muscle coenzyme Q₁₀ content in children with mitochondrial respiratory chain enzyme deficiencies. Mitochondrion 2008; 8: 170–180.
 19. Sacconi S., Trevisson E., Salviati L. et al. Coenzyme Q₁₀ is frequently reduced in muscle of patients with mitochondrial myopathy. Neuromuscul Disord 2010; 20: 44–48.
 20. Montero R., Grazina M. López-Gallardo E. et al. Coenzyme Q₁₀ deficiency in mitochondrial DNA depletion syndromes. Mitochondrion 2013; 13: 4: 337–341.

Поступила 24.06.15

Тканевые особенности полиморфизмов митохондриальной ДНК

Н.А. Литвинова, А.С. Воронкова, Е.А. Николаева, В.С. Сухоруков

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

Tissue-specific features of mitochondrial DNA polymorphisms

N.A. Litvinova, A.S. Voronkova, E.A. Nikolaeva, V.S. Sukhorukov

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

Митохондриальная ДНК (мтДНК) имеет полиплоидную природу, т.е. содержится в тысячах копий внутри каждой клетки. Однако копии мтДНК различаются между собой (гетероплазмия) — в силу наследственности или по причине соматических мутаций. При этом гетероплазмия может наблюдаться как на внутриклеточном, так и на межклеточном или межтканевом уровне. Распределение вариантов мтДНК в тканях неоднородно. В статье описаны результаты секвенирования первичной последовательности митохондриального генома, которое проводилось в связи с подозрением на митохондриальную энцефаломиопатию. Необходимо дальнейшее изучение патогенетической значимости вариантов мтДНК. В связи с тем что образцы крови и буккального эпителия каждого пациента различаются между собой по обнаруженным вариантам мтДНК, крайне важно направлять на секвенирование несколько образцов из различных тканей.

Ключевые слова: дети, митохондрии, митохондриальная ДНК, секвенирование, гетероплазмия.

Mitochondrial DNA (mtDNA) has a polyploid structure, i.e. every cell contains thousands of mtDNA copies. However, in view of heredity or somatic mutations, mtDNA copies vary from one another (heteroplasmy). Moreover, heteroplasmy may occur at both the intracellular, intercellular, or even intertissue level. The tissue distribution of mtDNA variants is heterogeneous. The paper describes the results of mitochondrial genome primary sequencing carried out because of suspected mitochondrial encephalomyopathy. There is a need for further investigation of the pathogenetic value of mtDNA variants. Due to the fact that blood and buccal epithelial samples from each patient vary in the found mtDNA variants, it is very important to send a few samples from different tissues for sequencing.

Key words: children, mitochondria, mitochondrial DNA, sequencing, heteroplasmy.

Митохондрия — высокоспециализированная органелла, присутствующая практически во всех эукариотических клетках и продуцирующая клеточную энергию путем окислительного фосфорилирования. Кроме того, митохондрия является ключевым компонентом кальциевой сигнализации, регуляции клеточного метаболизма, синтеза гема и стероидов, апоптоза [1].

Митохондрии обладают собственным полуавтономным геномом. Он содержит 37 генов, кодирующих субъединицы комплексов окислительного фосфорилирования, транспортные и рибосомальные РНК-органеллы. Дефекты митохондриальных генов могут приводить к широкому спектру мультиорганных заболеваний, таких как наследственная атрофия зрительных нервов Лебера (LHON), синдромы NARP, MERRF, MELAS, Кернса—Сейра, Пирсона и др. [2].

Как известно, каждая клетка содержит тысячи копий митохондриальной кольцевой ДНК (мтДНК). При этом митохондриальный генотип клетки неоднороден: различные варианты последовательности

мтДНК сосуществуют в разных пропорциях внутри одной клетки (гетероплазмия) [2].

Гетероплазмия является основой многих фенотипических индивидуальных особенностей организма. Согласно последним исследованиям каждый четвертый человек наследует от матери несколько вариантов митохондриального генома [3]. Другой причиной митохондриальной гетероплазмии являются соматические мутации, уровень которых в митохондриях гораздо выше, чем в ядре [4]. При клеточном делении различные варианты мтДНК случайным образом распределяются между новыми клетками. Таким образом, различия в мтДНК могут присутствовать на нескольких уровнях: между копиями ДНК внутри одной митохондрии; между ДНК, находящимися в разных митохондриях внутри одной клетки; а также между митохондриями в разных клетках и тканях одного организма.

Как соматическая, так и наследственная гетероплазмия в силу различных причин неравномерно и непредсказуемо распределяется в тканях. С течением жизни уровень гетероплазмии может меняться. При определенных условиях, например, при достижении патогенным вариантом мтДНК некоторого количественного порога, возможна манифестация клинической симптоматики, обусловленной недостаточностью митохондриального биоэнергетического обмена [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение межтканевого распределения различных вариантов митохондриальной ДНК у пациентов с энцефаломиопатией предположительно митохондриального генеза.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:76–78

Адрес для корреспонденции: Литвинова Наталья Александровна — н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии
Воронкова Анастасия Сергеевна — н.с. той же лаборатории
Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. той же лаборатории
Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Материал и методы

Обследованы 20 пациентов с предварительным диагнозом: митохондриальная энцефаломиопатия. В качестве материала для исследования использовалась венозная кровь, нанесенная на специальные фильтровальные диски («сухие пятна»), а также соскоб буккального эпителия.

У выделенной из биоматериала мтДНК определялась полная первичная последовательность секвенированием по методу Сэнгера с детекцией капиллярным электрофорезом. Полученную последовательность сравнивали с референсной ROI rCRS GB NC_012920 и проводили несколько этапов биоинформатической обработки данных, согласно концепции исследования. В частности, мы анализировали распределение вариантов мтДНК в разных тканях, а также распределение митохондриальных гаплогрупп среди пациентов. Анализ генетических вариантов проводился с использованием базы данных MITOMAP [6].

Валидация результатов выполнялась с помощью поэтапной системы контролей:

- положительный и отрицательный контроль реакции амплификации;
- электрофорез в агарозном геле амплифицированных фрагментов с использованием маркера молекулярного веса;
- секвенирование стандартной плазмиды с известной последовательностью нуклеотидов;
- контроль контаминации тотальной ДНК человека (лабораторных помещений, рабочих материалов, мебели, инструментов, реагентов, используемых в лаборатории);
- контроль контаминации мтДНК человека.

Качественную и количественную оценку прочтения каждого нуклеотида получали при обработке полученных данных профессиональным программным обеспечением Life Technologies (США).

Результаты и обсуждение

Первый этап биоинформатической обработки данных заключался в поиске описанных в литературе мутаций, связь которых с митохондриальными заболеваниями подтверждена. Согласно базе данных MITOMAP, мутации G583A, C1494T, A1555G, G1606A, A3243G, C3256T, A3260G, T3271C, T3291C, A3302G, C3303T, G4298A, A4300G, G4308A, G4332A, A5537AT, G5650A, G5703A, A7445G, C7471CC, G7497A, T7511C, A8344G, T8356C, G8363A, T10010C, G12147A, G12315A, T14674C, T14709C, G3460A, G3635A, G3697A, G3700A, G3733A, G3890A, C4171A, A7445G, T8993C, T8993G, T9176C, T9176G, T9185C, T10158C, T10191C, G10197A, T10663C, C11777A, G11778A, T12706C, G13513A, A13514G, G14459A, C14482A, C14482G, T14484C, T14487C, A14495G, C14568T выявлены не были.

На следующем этапе были проанализированы гаплотип-характерные полиморфизмы. Данные варианты описаны в литературе как относящиеся к гаплотипам либо имеют тенденцию к более частому выявлению их у людей, проживающих на территории Российской Федерации. Распространено мнение, что гаплотип-характерные полиморфизмы могут оказывать некоторое влияние на развитие и течение различных заболеваний. Однако достоверных данных, подтверждающих это предположение, на сегодняшний день не существует [7]. У каждого пациента такие полиморфизмы были идентичны в крови и в буккальном эпителии.

Далее мы исследовали распределение в разных тканях генных вариантов мтДНК, не являющихся маркерами гаплогрупп и связь с заболеваниями которых на данный момент не установлена. На этом этапе были установлены значительные межтканевые различия. В среднем у каждого пациента менее половины выявленных вариантов мтДНК встречались в обеих исследованных тканях.

Например, исключительно в образцах крови пациентов были обнаружены варианты G1719A, C4577T, A5427G, T6221C, C6371T, T6896C, C7028T, A7570G, C8393T, A9632G, T9701C, G11914A, G13798A, A14696G, G15927A, T16126C, G16145A, T16189C, T16231C, C16261T, T16519C. При этом в буккальном эпителии тех же пациентов были выявлены варианты 315insC, 523del12(AC), A2757G, G3010A, C4883T, C5178A, C8414T, A8701G, T9540C, C10192T, G11696A, G12630A, C12705T, C13788T, C14668T, T14783C, G15043A, G15301A, C15452A, C16223T, C16242T, T16362C, C16465T.

Часть выявленных вариантов в некоторых научных работах ассоциирована с различными заболеваниями. Так, генный вариант G3010A ассоциирован с синдромом циклической рвоты [8], T4216C – с LHON [9] и инсулинорезистентностью [10], A12308G – с СРЕО (хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия) [11], инсультом [12], кардиомиопатией [13]. Ряд вариантов прежде не был описан в литературе как потенциально патогенные. Таким образом, данные литературы указывают на то, что некоторые выявленные нами генные варианты могут иметь значение при патологических процессах, связанных с энергетическим дисбалансом клеток и тканей. Изменения митохондриального генома при этом могут быть связаны с патологией первично или вторично. Межтканевые различия выявленных генных вариантов, возможно, связаны с тканевыми особенностями проявления энергетического дисбаланса.

Заключение

В большинстве случаев в результате исследования митохондриального генома у больных с подозрением на митохондриальную энцефаломиопатию известные патогенные мутации не выявляются. При этом

у пациента может присутствовать ряд вариантов, точное значение которых не установлено. Некоторые из обнаруженных вариантов обозначены в научных работах как потенциально патогенные. Данные исследования указывают на то, что эти нуклеотидные замены в последовательности мтДНК, возможно, изменяют состав митохондриального протеома и, как следствие, влияют на клинический фенотип. Однако для установления патогенетической значимости вариантов мтДНК необходимо их дальнейшее

изучение у больных с подозрением на заболевания митохондриального происхождения.

Согласно результатам нашего исследования распределение вариантов мтДНК в крови и буккальном эпителии значительно различается. Многие варианты могут быть обнаружены только в одной из тканей. В связи с этим крайне важно направлять на исследование митохондриального генома несколько видов биоматериала: кровь, буккальный эпителий, биоптат мышечной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Giezen M., Tovar J. Degenerate mitochondria. *EMBO Rep* 2005; 6: 525–530.
2. Chinnery P.F., Hudson G. Mitochondrial genetics. *Br Med Bull* 2013; 106: 1: 135–159.
3. Payne B., Wilson I., Yu-Wai-Man P. et al. Universal heteroplasmy of human mitochondrial DNA. *Human Molecular Genetics* 2013; 22: 2: 384–390.
4. He Y., Jian Wu J., Iacobuzio-Donahue C. et al. Heteroplasmic mitochondrial DNA mutations in normal and tumor cells. *Nature* 2010; 464: 7288: 610–614.
5. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: ИД Медпрактика-М 2011; 288. (Suchorukov V.S. Mitochondrial pathology outlines. Moscow: Medpraktika 2011; 288.)
6. www.mitomap.org
7. Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК. *Рос вестн перинатол и педиат* 2015; 3: 10–20. (Suchorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A. Clinical relevance of individual mitochondrial DNA characteristics. *Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 3: 10–20.)
8. Venkatesan T., Zaki E., Kumar N. et al. Quantitative pedigree analysis and mitochondrial DNA sequence variants in adults with cyclic vomiting syndrome. *BMC Gastroenterology* 2014; 14: 181.
9. Bosley T., Abu-Amero K. Assessing mitochondrial DNA nucleotide changes in spontaneous optic neuropathies. *Ophthalmic Genetics* 2010; 31: 4: 163–172.
10. Crispin D., Canani L., Gross J. et al. The European-specific mitochondrial cluster J/T could confer an increased risk of insulin-resistance and type 2 diabetes: an analysis of the m.4216T > C and m.4917A > G variants. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 4: 488–495.
11. Van den Ouweland J., Bruining G., Lindhout D. et al. Mutations in mitochondrial tRNA genes: non-linkage with syndromes of Wolfram and chronic progressive external ophthalmoplegia. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 4: 679–682.
12. Pulkes T., Sweeney M., Hanna M. et al. Increased risk of stroke in patients with the A12308G polymorphism in mitochondria. *Lancet* 2000; 356: 9247: 2068–2069.
13. Zifa E., Theotakis P., Kaminari A. et al. A novel G3337A mitochondrial ND1 mutation related to cardiomyopathy cosegregates with tRNA^{Leu}(CUN) A12308G and tRNA^{Thr} C15946T mutations. *Mitochondrion* 2008; 8: 3: 229–236.

Поступила 16.07.15

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 15-04-08416.

Факторы риска поражения коронарных артерий при синдроме Kawasaki

А.В. Торбьяк, О.Г. Ширинская, Г.А. Лыскина, А.А. Леонтьева, Е.В. Пруцкова, Е.Б. Мелкумян

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва; Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва; Православный Свято-Тихоновский гуманитарный университет

Kawasaki syndrome: Risk factors for coronary artery aneurysms

A.V. Torbyak, O.G. Shirinskaya, G.A. Lyskina, A.A. Leontyeva, E.V. Prutskova, E.B. Melkumyan

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; Higher School of Economics, National Research University; Saint Tikhon's Orthodox University of Humanities, Moscow

Синдром Kawasaki — системный васкулит детского возраста, при котором могут поражаться коронарные артерии, что в дальнейшем может привести к ишемии миокарда, инфаркту миокарда. Настоящее исследование представляет первый в нашей стране опыт применения регрессионного анализа для поиска факторов риска поражения коронарных артерий при синдроме Kawasaki. Ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт и выписок из историй болезни 168 пациентов с синдромом Kawasaki, возраст больных от 1 мес 13 дней до 13 лет 6 мес. Выделены факторы риска поражения коронарных артерий: продолжительная лихорадка, длительная лихорадка до введения иммунного глобулина, низкий гемоглобин в острую фазу, лейкоцитоз в острую фазу больше $17 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз более $790 \cdot 10^9/\text{л}$ и выраженное увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка более 5 норм, введение иммунного глобулина после 10-го дня, отсутствие терапии иммунным глобулином. Доза иммунного глобулина 2 г/кг снижает риск образования аневризм коронарных артерий, но ее эффект зависит от дня введения. Шейная лимфаденопатия и резистентность к иммунному глобулину могут быть факторами риска формирования аневризм коронарных артерий, но для решения этого вопроса нужны дальнейшие исследования.

Ключевые слова: дети, синдром Kawasaki, поражение коронарных артерий, аневризмы коронарных артерий, факторы риска.

Kawasaki syndrome is a childhood systemic vasculitis that may affect coronary arteries, further leading to myocardial ischemia or myocardial infarction. This investigation is our country's first experience with regression analysis to find risk factors for coronary artery involvement in Kawasaki syndrome. The outpatient and inpatient medical records of 168 KD patients aged 1 month 13 days to 13 years 6 months were retrospectively analyzed. Results. The investigators revealed risk factors for coronary artery involvement: persistent fever; prolonged fever prior to immunoglobulin infusion; low hemoglobin in acute phase; leukocytosis more than $17 \cdot 10^9/\text{l}$ in acute phase; thrombocytosis more than $790 \cdot 10^9/\text{l}$ and obviously increased erythrocyte sedimentation rate; a more than 5-fold rise in normal C-reactive protein; immunoglobulin administration after day 10; and no immunoglobulin therapy. The dose of immunoglobulin of 2 g/kg reduces the risk of coronary artery aneurysms, but its effect depends on the day of administration. Cervical lymphadenopathy and immunoglobulin resistance may be risk factors for coronary artery aneurysms, but further investigations are needed to solve this problem.

Key words: children, Kawasaki syndrome, coronary artery involvement, coronary artery aneurysms, risk factors.

Синдром Kawasaki — системный васкулит детского возраста, проявляющийся лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов и рядом других симптомов. При синдроме Kawasaki могут поражаться коронарные артерии, что приводит к ишемии миокарда, инфаркту миокарда или внезапной смерти [1, 2]. В связи с этим заболевание было признано основной причиной приобретенной патологии сердечно-сосудистой системы в Азии [3], Европе и США [4, 5]. Поэтому одной из самых серьезных проблем остается поражение сердечно-сосудистой системы при этом заболевании, в том чис-

ле формирование аневризм коронарных артерий [6]. По данным 21-го общенационального обзора в Японии за период 2009–2010 гг., доля больных с аневризмами коронарных артерий снизилась по сравнению с исследованиями предыдущих лет. Однако доля больных, имеющих гигантские аневризмы коронарных артерий, существенно не уменьшилась (0,40% в 16-м обзоре по сравнению с 0,22% в текущем). Таким образом, снижение риска поражения коронарных артерий остается основной целью терапии синдрома Kawasaki [6]. Ранее сообщались различные факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы: мужской

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:79–84

Адрес для корреспонденции: Торбьяк Алена Владимировна — асп. каф. детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; врач-кардиолог окружного консультативно-диагностического центра

Лыскина Галина Афанасьевна — д.м.н., проф. каф. детских болезней лечебного факультета того же учреждения

Леонтьева Анна Александровна — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Университетской детской клинической больницы того же учреждения

Ширинская Ольга Григорьевна — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Университетской детской клинической больницы, ст.н.с. НИО Проблем педиатрии НИЦ того же учреждения 119981 Москва, ул. Большая Пироговская, д.19, стр. 1

Пруцкова Елена Викторовна — н.с. научной лаборатории «Социология религии», преподаватель кафедры философии религии и религиозных аспектов культуры, Православного Свято-Тихоновского гуманитарного университета; ассоциированный сотрудник ЛССИ, Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики»

Мелкумян Елена Багратовна — н.с. той же лаборатории 115184 Москва, ул. Новокузнецкая, д. 23Б

пол [7], возраст до 1 года (до 6 мес) [8–10], старший детский возраст [10, 11], рецидив синдрома Kawasaki [12], позднее введение иммунного глобулина [13], резистентность к иммунному глобулину [9, 12, 14–16]. Настоящее исследование представляет первый в нашей стране опыт применения регрессионного анализа для поиска факторов риска поражения коронарных артерий при синдроме Kawasaki.

Характеристика детей и методы исследования

Ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт и выписок из историй болезни 168 пациентов с синдромом Kawasaki в возрасте от 1 мес 13 дней до 13 лет 6 мес, обращавшихся в университетскую детскую клиническую больницу Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с 2003 по 2014 г. Диагноз трактовали как полный синдром Kawasaki — у 146 (86,9%) детей при наличии лихорадки в течение не менее 3 дней [17], которую нельзя было объяснить другими причинами, и 4 из 5 основных клинических критериев синдрома Kawasaki (или 3 критериев при наличии поражения коронарных артерий) [18]: двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы, изменения ротовой полости, изменения периферических отделов конечностей, сыпь, шейная лимфаденопатия. Диагноз неполного синдрома Kawasaki ставился при наличии лихорадки и меньшего числа основных клинических критериев: менее 4 симптомов в отсутствие дилатационных изменений коронарных артерий и менее 3 симптомов при наличии таковых — у 22 (13,1%) детей [19].

Для оценки факторов риска поражения коронарных артерий выделены две группы пациентов: с поражением коронарных артерий спустя 8 нед от начала болезни и без поражения коронарных артерий. Под поражением коронарных артерий понимали образование аневризмы или эктазии коронарных артерий. Локальное расширение сосуда считали аневризмой, если его диаметр $\geq 2,5$ Z-баллов (т.е. не менее чем на 2,5 стандартных отклонения превышал нормальный размер коронарных артерий для площади поверхности тела пациента) или в $\geq 1,5$ раза превышал диаметр соседнего неизмененного участка коронарных артерий. Если диаметр коронарной артерии был больше нормы на большом протяжении без сегментарной аневризмы, сосуд считали расширенным (эктазия).

Иммунный глобулин вводился 139 пациентам, в том числе 35 (25,2%) детям до 8-го дня, 37 (26,6%) — с 8-го по 10-й день, 67 (48,2%) — после 10 дня. Данные о режиме дозирования были доступны для 134 пациентов: 28 (20,9%) детям иммунный глобулин вводился в дозе <1 г/кг, 42 (31,3%) — в дозе $1-2$ г/кг, 64 (47,8%) — в дозе ≥ 2 г/кг. Эхокардиографию с исследованием коронарных артерий проводили на приборах Vivid 5 и Vivid 9 (GE, Германия) с применением мультисекторных датчиков с частотой от 5 до 8 МГц всем больным с подозрением на синдром Kawasaki

при поступлении или при первом обращении в университетскую детскую клиническую больницу. Затем через 2–4–8 нед после начала болезни и потом каждые 3–6 мес на протяжении первого года, затем 1 раз в 12 мес при отсутствии аневризм коронарных артерий, 1 раз в 6 мес — при наличии мелких и средних аневризм, 1 раз в 3 мес — при наличии гигантских аневризм коронарных артерий.

Достоверность различий оценивалась по критериям Манна–Уитни, Фишера, χ^2 , t -критерию Стьюдента. Отношение шансов рассчитывалось методом бинарной логистической регрессии. Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Все данные обработаны статистически с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v22 и компьютерной программы Microsoft Excel 2010.

Результаты

Дилатационное поражение коронарных артерий встречалось в 58 (34,52%) из 168 случаев. В качестве возможных предикторов формирования аневризм коронарных артерий рассматривались: возрастная группа и возраст в месяцах; количество основных симптомов и количество основных симптомов до 10-го дня болезни; срок постановки диагноза; длительность лихорадки; длительность лихорадки до введения иммунного глобулина; день введения иммунного глобулина; суммарная доза иммунного глобулина за первый курс; режим введения иммунного глобулина; резистентность к иммунному глобулину; лабораторные показатели (минимальный гемоглобин в острую фазу; максимальный лейкоцитоз; максимальный тромбоцитоз; максимальная СОЭ; общий белок; минимальный альбумин; билирубин общий; максимальный уровень трансаминаз аспартат- и аланинаминотрансферазы; холестерин общий; кратность увеличения уровня С-реактивного белка (СРБ) — количество норм, так как в разных лабораториях используют разные единицы измерения).

Во всех случаях тестировались все указанные факторы и применялись статистические методы (корреляционный анализ, Т-тест, дисперсионный анализ). Затем для выявления показателей, влияющих на образование аневризм коронарных артерий, был построен ряд регрессий. На первом этапе в качестве независимых переменных участвовали лабораторные показатели, общая длительность лихорадки и длительность лихорадки до введения иммунного глобулина, срок постановки диагноза, день введения иммунного глобулина, доза иммунного глобулина, резистентность к иммунному глобулину, возраст в месяцах, возрастная группа, натуральный логарифм возраста, а в качестве зависимой переменной — поражение коронарных артерий (дамми-переменная — 1/0). Значимыми оказались факторы, представленные в табл. 1. Отметим, что незначимым оказалось количество симптомов. Это может свидетельствовать о том, что, по нашим данным,

неполный синдром сам по себе (в отрыве от поздней диагностики) не является фактором риска поражения коронарных артерий.

Из табл. 1 следует, что шанс образования аневризм коронарных артерий возрастает:

- при увеличении продолжительности лихорадки (один день лихорадки увеличивает шансы образования аневризм коронарных артерий в 1,125 раза);
- при снижении показателя гемоглобина, увеличении лейкоцитоза более $17 \cdot 10^9/\text{л}$ (в 2,19 раза);
- при увеличении уровня СРБ в 5 раз и более (в 9 раз);
- при наличии тромбоцитоза $790 \cdot 10^9/\text{л}$ и более (в 1,9 раза);
- при позднем установлении диагноза и назначении иммунного глобулина (один лишний день до назначения иммунного глобулина увеличивает шанс осложнения в 1,206 раза).

При введении иммунного глобулина до 10-го дня включительно шанс образования аневризм коронарных артерий уменьшается, а при введении иммунного глобулина после 10-го дня резко увеличивается — в 5,8 раза (по сравнению со всеми более ранними сроками введения).

При увеличении возрастной группы отношение шансов иметь аневризмы коронарных артерий к их отсутствию уменьшается, а вероятность образования аневризм снижается, однако одним фактом принадлежности к возрастной группе объясняется только 3–4% дисперсии.

Совместные модели. На следующем этапе были составлены самые разные совместные модели из указанных значимых факторов. В модели 1 (табл. 2) все включенные переменные оказались значимы. Из этой модели следует, что только фактом принад-

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с образованием аневризм коронарных артерий (по результатам регрессионного анализа)

№	Переменная	B	Sig	Exp(B)	R ² Кокса и Снелла	R ² Нэйджелкерка
1	Возрастная группа	–0,422	0,027	0,655	0,029	0,040
2	Натуральный логарифм возраста	–0,356	0,027	0,7	0,03	0,041
3	Общая длительность лихорадки	0,118	0,000	1,125	0,135	0,185
4	Пре-ИГВВ лихорадка	0,187	0,000	1,206	0,178	0,250
5	Минимальный гемоглобин в острую фазу	–0,042	0,008	0,959	0,055	0,077
6	Максимальный лейкоцитоз в острую фазу больше $17 \cdot 10^9/\text{л}^*$	0,784	0,039	2,19	0,027	0,037
7	Максимальный тромбоцитоз	0,002	0,015	1,002	0,045	0,063
8	Максимальная СОЭ	0,018	0,038	1,018	0,034	0,048
9	Тромбоцитоз $790 \cdot 10^9/\text{л}$ и более	0,651	0,047	1,918	0,023	0,032
10	День введения иммунного глобулина — до 8-го дня	–1,135	0,020	0,321	0,040	0,055
11	День введения иммунного глобулина — 8–10-й день	–1,529	0,003	0,217	0,07	0,096
12	День введения иммунного глобулина — после 10-го дня	1,76	0,00	5,815	0,149	0,205
13	Срок постановки диагноза — до 8-го дня	–1,522	0,003	0,218	0,068	0,093
14	Срок постановки диагноза — 8–10-й день	–1,101	0,016	0,333	0,041	0,056
15	Срок постановки диагноза — после 10-го дня	1,762	0,00	5,823	0,141	0,195
16	Первый день введения иммунного глобулина	0,155	0,002	1,168	0,075	0,104
17	СРБ от 5 норм**	2,197	0,036	9,00	0,046	0,064

Примечание. Пре-ИГВВ — до введения иммунного глобулина. Здесь и в табл. 2–4: * B — коэффициент; Sig — статистическая значимость; Exp(B) — экспонента от B (т.е. «е в степени B», где е — основание натурального логарифма $\sim 2,718$) показывает, во сколько раз при увеличении фактора на 1 изменится соотношение шансов иметь осложнение к шансам не иметь его; R² (R-квадрат) Кокса и Снелла и R² Нэйджелкерка показывают процент объясненной дисперсии, т.е. процент больных в нашем массиве данных, у которых формирование аневризм можно объяснить представленной моделью. ** Эта цифра была найдена путем построения ряда регрессионных моделей с последовательным увеличением показателя.

лежности к возрастной группе, длительностью лихорадки и введением иммунного глобулина после 10-го дня можно объяснить 22–30% всех случаев образования аневризм коронарных артерий. Причем из этих трех факторов больше всего оказывает влияние позднее введение иммунного глобулина.

В модели 2 (табл. 3) за константу программа принимает введение иммунного глобулина после 10-го дня и отсутствие введения и сравнивает указанные переменные (введение препарата до 8-го дня и на 8–10-й день) с ними. По сравнению с детьми, которым вводили иммунный глобулин до 8-го дня и на 8–10-й день, у тех, кому иммунный глобулин вводили после 10-го дня или не вводили, шансы иметь аневризмы коронарных артерий больше в $1,075/0,192=5,6$

раза и в $1,075/0,145=7,4$ раза соответственно — обе переменные статистически высокозначимы.

В итоговой совместной модели (табл. 4) показано, что доза иммунного глобулина 2 г/кг снижает риск образования аневризм коронарных артерий, и ее эффект зависит от дня введения. Дозы иммунного глобулина меньше 2 г/кг оказались незначимы для снижения риска формирования аневризм коронарных артерий. Эта итоговая модель описывает 37–50% всех случаев образования аневризм коронарных артерий.

В совместных моделях показана также значимость шейной лимфаденопатии и резистентности к иммунному глобулину, которые по отдельности были незначимы для образования аневризм коронарных артерий. Таким образом, шейная лимфаденопатия

Таблица 2. Совместная модель 1

Переменная	B	Sig	Exp (B)	R ² Кокса и Снелла	R ² Нэйджелкерка
Возрастная группа	–0,452	0,044	0,222	0,222	0,305
Общая длительность лихорадки	0,086	0,003	1,089		
Введение иммунного глобулина после 10-го дня	1,352	0,001	3,866		
Константа	–1,377	0,065	0,252		

Таблица 3. Совместная модель 2

Переменные в уравнении	B	Sig	Exp (B)	R ² Кокса и Снелла	R ² Нэйджелкерка
Введение иммунного глобулина до 8-го дня	–1,648	0,001	0,192	0,144	0,198
Введение иммунного глобулина на 8–10-й день	–1,929	0,000	0,145		
Константа	0,072	0,742	1,075		

Таблица 4. Итоговая совместная модель

Переменные в уравнении	B	Sig	Exp (B)	R ² Кокса и Снелла	R ² Нэйджелкерка
Возрастная группа	–4,090	0,017	0,017	0,372	0,508
Общая длительность лихорадки	0,160	0,001	1,173		
Первый день введения иммунного глобулина	–0,721	0,072	0,486		
Возрастная группа, первый день введения иммунного глобулина	0,320	0,023	1,377		
Шейная лимфаденопатия	1,165	0,066	3,207		
Увеличение СОЭ	0,034	0,017	1,035		
Увеличение уровня СРБ больше 5 норм	2,689	0,056	14,713		
Доза иммунного глобулина 2 г/кг	–5,455	0,055	0,004		
Доза иммунного глобулина 2 г/кг, первый день введения	0,500	0,042	1,649		
Константа	1,847	0,718	6,342		

и резистентность к иммунному глобулину могут быть факторами риска формирования аневризм коронарных артерий, но для решения этого вопроса нужны дальнейшие исследования.

Обсуждение

R. Uehara и соавт., обобщая более ранние исследования, сделала вывод, что риск образования аневризм коронарных артерий был выше у мальчиков, у детей моложе 1 года, у детей старше 5 лет и при наличии резистентности к иммунному глобулину [14–16, 20]. E. Belay и соавт. в качестве группы риска назвали детей до 1 года, больных в возрасте 9–17 лет, мальчиков, лиц азиатского происхождения, выходцев с островов Тихого океана и латиноамериканцев [9]. Y. Nakamura и соавт. сообщили, что поражение сердечно-сосудистой системы (аневризмы и стенозы коронарных артерий, инфаркт миокарда, клапанная патология) было более характерно для мальчиков по сравнению с девочками; а также для детей в возрасте до 1 года и старших детей по сравнению с детьми от 1 года до 4 лет [6]. Множество лабораторных факторов ассоциировано с риском коронарных осложнений при синдроме Kawasaki, но только несколько присутствовали во всех исследованиях; наиболее часто упоминались низкий уровень альбумина и гемоглобина, выраженный тромбоцитоз [21].

Нам удалось выделить следующие факторы риска поражения коронарных артерий: продолжительная лихорадка, длительная лихорадка до введения иммунного глобулина, низкий показатель гемоглобина в острую фазу, лейкоцитоз в острую фазу больше $17 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз более $790 \cdot 10^9/\text{л}$ и выраженное увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного

белка более 5 норм, введение иммунного глобулина после 10-го дня, отсутствие терапии иммунным глобулином. Высокозначимая связь лабораторных маркеров воспаления и риска образования аневризм коронарных артерий отражает выраженность коронарита, ведущего к нарушению структуры стенки коронарной артерии и, по-видимому, иллюстрирует перспективность интенсивной противовоспалительной терапии.

Ранее неоднократно указывалось, что частота поражения коронарных артерий не одинакова в разном возрасте [22]. Считается, что младенцы моложе 6 мес и подростки подвержены риску поражения коронарных артерий больше других детей [8, 23, 24]. Результаты нашего исследования свидетельствуют в пользу высокого риска образования аневризм коронарных артерий у самых младших детей. Вопросы влияния фактора возраста на исход заболевания мы рассмотрим в дальнейших публикациях.

Одним из наиболее значимых факторов риска поражения коронарных артерий является несвоевременное (после 10-го дня) начало лечения, причем дозы иммунного глобулина меньше 2 г/кг оказались незначимы для снижения риска формирования аневризм коронарных артерий. Следовательно, очевидный путь снижения риска коронарогенных осложнений при синдроме Kawasaki — совершенствование диагностики этого заболевания и назначение принятой в мире схемы введения иммунного глобулина.

Наша итоговая регрессионная модель описывает 37–50% всех случаев образования аневризм коронарных артерий. Значит, существует ряд факторов риска, которые мы не только не можем контролировать, но которые, возможно, и не предполагаем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kato H., Sugimura T., Akagi T. et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94: 6: 1379–1385.
2. Tsuda E. Long-term management in patients after Kawasaki disease — sudden death, fatal arrhythmia, and myocardial dysfunction. Abstracts of the 10th International Kawasaki Disease Symposium. February 7–10, 2012. Kyoto, Japan. *Pediatrics International* 2012; 54: Suppl 1: 38–142.
3. Cho M.A., Choi Y.J., Jung J.W. Effects of “age at diagnosis” on coronary artery lesions in patients with incomplete Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2010; 40: 6: 283–287.
4. Taubert K.A., Rowley A.H., Shulman S.T. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr* 1991; 119: 279–282.
5. Daniels L.B., Tjajadi M.S., Walford H.H. et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation* 2012; 125: 2447–2453.
6. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R. et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009–2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 216–221.
7. Zhang T., Yanagawa H., Oki I., Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Pediatr* 2002; 91: 517–520.
8. Лыскина Г.А., Торбяк А.В. Клинические особенности синдрома Kawasaki у детей, заболевших в возрасте до 6 мес. *Рос вестн перинатол и педиат* 2014; 59: 6: 32–39 (Lyskina G.A., Torbyak A.V. Clinical features of Kawasaki syndrome in infants younger than six months of age. *Ros vestn perinatol i pediat* 2014; 59: 6: 32–39.)
9. Belay E.D., Maddox R.A., Holman R.C. et al. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994–2003. *Pediat Infect Dis J* 2006; 25: 3: 245–249.
10. Pannaraj P.S., Turner C.L., Bastian J.F., Burns J.C. Failure to diagnose Kawasaki disease at the extremes of the pediatric age range. *Pediat Infect Dis J* 2004; 23: 8: 789–791.
11. Muta H., Ishii M., Sakaue T. et al. Older age is a risk factor for the development of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2004; 114: 3: 751–754.
12. Nakamura Y., Oki I., Tanihara S. et al. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki Disease: A comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. *Pediatrics* 1998; 102: e66.
13. Muta H., Ishii M., Yashiro M. et al. Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics* 2012; 129: e291–297.

14. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R. *et al.* Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2003; 45: 4: 410–413.
15. Sudo D., Monobe Y., Yashiro M. *et al.* Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: The 19th nationwide survey. *Pediatr Int* 2010; 52: 790–794.
16. Uehara R., Belay E.D., Maddox R.A. *et al.* Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 155–160.
17. Yellen E.S., Gauvreau K., Takahashi M. *et al.* Performance of 2004 American Heart Association Recommendations for Treatment of Kawasaki Disease. *Pediatrics* 2010; 125: 2: e234–e241.
18. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. *et al.* Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on cardiovascular disease in the Young. American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 17: 2747–2771.
19. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизи́сто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. М: Видар-М 2008; 144. (Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki syndrome). Diagnostics and therapy. Moscow: Vidar-M 2008; 144.)
20. Uehara R., Belay E.D. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012; 22: 79–85.
21. McCrindle B.W., Li J.S., Minich L.L. *et al.* Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116: 2: 174–179.
22. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R. *et al.* Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009–2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 3: 216–221.
23. Stockheim J.A., Innocentini N., Shulman S.T. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 2: 250–252.
24. Momenah T., Sanatani S., Potts J. *et al.* Kawasaki disease in the older child. *Pediatrics* 1998; 102: e7.

Поступила 04.03.15

Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом

А.А. Степанова, Н.Д. Савенкова, Г.А. Новик, Е.А. Дементьева, О.П. Гурина

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

Diagnostic value of blood concentrations of the cytokines of IL-1 β , IL-6, and TNF- α and serum amyloid A (SAA) precursor protein in patients with juvenile rheumatoid arthritis

A.A. Stepanova, N.D. Savenkova, G.A. Novik, E.A. Dementieva, O.P. Gurina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia

Цель исследования: выявить особенности поражения почек у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, сопоставить полученные данные с концентрацией сывороточного белка-предшественника амилоида SAA и провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α . У 20 (45,5%) из 44 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет выявлена системная форма ювенильного ревматоидного артрита, у 24 (54,5%) – суставная. У 26 (59,1%) больных изменений в анализах мочи не установлено, у 18 (40,9%) – диагностирована протеинурия. У всех 44 больных выявлено повышение концентрации белка-предшественника амилоида SAA в крови. Не установлено статистически значимого различия этого показателя у пациентов с системной ($333,7 \pm 55,2$ мг/л) и суставной ($227,3 \pm 39,5$ мг/л) формами болезни. Повышенная концентрация IL-1 β в крови выявлена у 20 (45,5%), IL-6 – у 17 (38,6%) из 44 пациентов. Установлено, что концентрация IL-1 β ($91,2 \pm 18,1$ пг/мл) и IL-6 ($80,4 \pm 18,6$ пг/мл) в крови у больных с системной формой заболевания достоверно выше ($p < 0,05$), чем у детей с суставной формой ($41,4 \pm 10,6$ и $29,8 \pm 5,6$ пг/мл соответственно). При системной форме установлен достоверно более высокий уровень IL-1 β ($124,7 \pm 23,6$ пг/мл) и IL-6 ($102,4 \pm 27,8$ пг/мл) в крови у пациентов, имеющих протеинурию, в отличие от больных без таковой ($38,4 \pm 16,0$ и $43,2 \pm 15,2$ пг/мл соответственно). У детей с ювенильным ревматоидным артритом установлена положительная корреляционная связь средней степени между повышенной концентрацией в крови белка SAA и IL-1 β ; умеренная положительная корреляция между концентрацией в крови белка SAA и IL-6. Полученные данные свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов в поддержании хронического воспалительного процесса и стимуляции амилоидогенеза у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, сывороточный белок-предшественник амилоида SAA, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, поражение почек, АА-амилоидоз, протеинурия.

Objective: to reveal the specific features of kidney injury in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) and to compare findings with the concentrations of serum amyloid A (SAA) precursor protein and the proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α . **Results.** Twenty (4,5%) of 44 patients aged 3 to 17 years were found to have systemic-onset JRA; 24 (54,5%) had articular-onset JRA. Twenty-six (59,1%) patients had normal urinalyses; 18 (40,9%) were diagnosed with proteinuria. All the 44 patients were ascertained to have elevated blood SAA protein concentrations. There were no statistically significant differences between the patients with systemic-onset JRA and those with articular-onset JRA in this indicator ($333,7 \pm 55,2$ and $227,3 \pm 39,5$ mg/l, respectively). The increased blood concentrations of IL-1 β and IL-6 were detected in 20 (45,5%) and 17 (38,6%) of the 44 patients. In the patients with systemic-onset JRA, the levels of IL-1 β ($91,2 \pm 18,1$ pg/ml) and IL-6 ($80,4 \pm 18,6$ pg/ml) were established to be significantly higher than those ($41,4 \pm 10,6$ and $29,8 \pm 5,6$ pg/ml, respectively) in the children with articular-onset JRA ($p < 0,05$). Significantly higher serum levels of IL-1 β ($124,7 \pm 23,6$ pg/ml) and IL-6 ($102,4 \pm 27,8$ pg/ml) were detected in the systemic-onset JRA patients having proteinuria than those ($38,4 \pm 16,0$ and $43,2 \pm 15,2$ pg/ml, respectively) in the patients without the latter. The children with JRA showed moderate positive correlations between the elevated blood concentrations of SAA protein and IL-1 β and between the blood levels of SAA and IL-6. The findings suggest that the proinflammatory cytokines play a role in maintaining the chronic inflammatory process and stimulating amyloidogenesis in children with JRA.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, serum amyloid A (SAA) precursor protein, interleukin-1 β , interleukin-6, kidney injury, AA amyloidosis, proteinuria.

Ювенильный ревматоидный артрит у детей – системное хроническое заболевание соединительной ткани с преимущественно аутоиммунным патогенезом. Патологический процесс приводит к деструкции пораженных суставов и со-

четається у ряду больных с выраженными внесуставными проявлениями [1–4].

Частота течения заболевания с сочетанием поражения суставного аппарата и экстраартикулярных проявлений достигает 90% [5, 6]. Одним из внесуставных

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:85–91

Адрес для корреспонденции: Степанова Арина Александровна – к.м.н., асс. каф. факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. той же каф. факультетской педиатрии

Новик Геннадий Айзикович – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии им. проф. И.М. Воронцова того же учреждения

Дементьева Елена Александровна – мл.н.с. лаборатории клинической иммунологии того же учреждения

Гурина Ольга Петровна – к.м.н., научный руководитель той же лаборатории 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

проявлений является поражение почек [5, 7]. Частота патологии почек при ревматоидном артрите составляет от 13 до 73% [7–9]. Поражение почек при ревматоидном артрите и ювенильном ревматоидном артрите может протекать по типу гломерулонефрита как проявление васкулита [10, 11], по типу амилоидной нефропатии с прогрессированием в хроническую болезнь почек [12–16], в виде мембранозной нефропатии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами [7, 8, 17–19].

Большинство авторов, изучающих проблему патологии почек при ревматоидном артрите у детей и взрослых, выделяют вторичный АА-амилоидоз как тяжелый вариант поражения почек, приводящий к развитию почечной недостаточности [14, 15, 20–29]. Среди органов-мишеней при вторичном АА-амилоидозе наиболее часто наблюдается поражение почек [21, 25, 26]. В развитии ревматоидного амилоидоза почек выделяются латентная, протеинурическая, нефротическая, азотемическая или уремическая стадии [22, 25, 27–29].

На рисунке представлены основные патогенетические механизмы амилоидогенеза при АА-амилоидозе [30]. В патогенезе АА-амилоидоза ведущая роль принадлежит амилоидогенным свойствам сывороточного белка-предшественника амилоида (SAA). Белок

фибрилл амилоида при АА-амилоидозе образуется макрофагами из сывороточного белка-предшественника-SAA в результате его неполного расщепления. SAA – синтезируемый в гепатоцитах печени белок острой фазы, относящийся к альфа-глобулинам, в норме присутствующий в крови [24, 27, 31, 32]. Важную роль как в патогенезе системного воспаления при ювенильном ревматоидном артрите, так и в стимуляции процесса амилоидогенеза при вторичном АА-амилоидозе играют интерлейкины (IL)-1 β , -6 и фактор некроза опухоли α (TNF- α), являющиеся провоспалительными хемокинами. В процессе острофазного ответа под действием IL-1 β , IL-6, TNF- α усиливается биосинтез SAA в печени и его концентрация в сыворотке крови может повыситься в 100–1000 раз [33–35].

ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; SAA – сывороточный белок-предшественник амилоида; IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли- α .

В условиях хронического воспалительного процесса (ревматоидный артрит и другие системные воспалительные заболевания) происходит длительный усиленный синтез SAA и его концентрация в крови продолжительное время поддерживается на высоком уровне. При этом инициируется процесс образования фибрилл АА-амилоида в тканях, что может привести к развитию вторичного АА-амилоидоза [32, 36].

Цель исследования: выявить особенности поражения почек у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, сопоставить полученные данные с концентрацией сывороточного белка-предшественника амилоида SAA и провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α .

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 44 пациента с ювенильным ревматоидным артритом (16 мальчиков, 28 девочек). Диагностика заболевания проводилась в соответствии с Восточно-Европейскими диагностическими критериями [1, 37].

Определяли концентрацию сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA – Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) с использованием набора Invitrogen Hu SAA («Invitrogen Corporation», Канада) в условиях специализированной лаборатории клинической иммунологии НИЦ СПбГПМУ. Допустимые значения нормы концентрации SAA в сыворотке крови – 10–15 мг/л [38, 39]. Концентрацию IL-1 β , IL-6 и TNF- α в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием Тест-систем для определения TNF- α человека, IL-1 β человека, IL-6 человека (ООО «Цитокин», Россия). При оценке результатов нормальными значениями концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α в сыворотке крови считали 0–50, 0–50 и 0–70 пг/мл соответственно [40]. Выявляли динамику показателей общих анализов мочи, суточную протеинурию, уровень общего белка, аль-



Рисунок. Основные патогенетические звенья АА-амилоидогенеза [30].

бумина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Microsoft Office Excel 2010, Statistica for Windows v.6.1). Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) и среднеквадратичного отклонения (σ) для признаков, имеющих нормальное распределение. Достоверность различий сравниваемых показателей определена по непараметрическому U -критерию Манна–Уитни, параметрическому критерию t -Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принят за 0,05. Для оценки взаимозависимости величин использованы методы корреляционного анализа.

Результаты

Возраст 44 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом на момент обследования составил от 3 до 17 лет (средний возраст $8,7 \pm 0,6$ года). У 20 (45,5%) из 44 пациентов диагностирована системная форма заболевания, у 24 (54,5%) – суставная форма. На момент обследования у 22 детей констатирован неактивный ювенильный ревматоидный артрит (активность 0 степени), у 22 больных – активный (I–III степень активности).

Терапия ювенильного ревматоидного артрита у 44 пациентов проводилась в соответствии с международными стандартами, включала в себя нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные препараты (включая пульс-терапию метилпреднизолоном), цитостатические препараты (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид), генноинженерные биологические препараты (абатацепт, этанерцепт, инфликсимаб, тоцилизумаб).

У 26 (59,1%) из 44 больных изменения в анализах мочи не были выявлены, у 18 (40,9%) диагностирована протеинурия, из них у 17 (94,4%) – протеинурия менее 0,5 г/сут, у одной (5,6%) больной с подтвержденным морфологически (биопсия слизистой прямой кишки) вторичным ревматоидным АА-амилоидозом почек при длительности 14 лет системной формы ювенильного ревматоидного артрита выяв-

лена протеинурия, достигавшая 33 г/сут, тяжелый нефротический синдром (гипоальбуминемия 19 г/л), исход в хроническую болезнь почек 4-й стадии (скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwartz 29,8 мл/мин, креатинин в крови 0,247 ммоль/л).

Протеинурия выявлена у 8 (33,3%) из 24 пациентов с суставной формой заболевания, у 10 (50%) из 20 пациентов с системным ювенильным ревматоидным артритом, а также у 9 (40,9%) из 22 больных с неактивным, у 8 (36,4%) из 22 пациентов с активным артритом.

У всех 44 пациентов было выявлено повышение концентрации белка предшественника амилоида SAA в крови ($324,2 \pm 28,9$ мг/л). Повышенная концентрация IL-1 β в крови выявлена у 20 (45,5%) из 44 больных, повышенный уровень IL-6 – у 17 (38,6%) пациентов, концентрация TNF- α в крови находилась в пределах нормы у всех больных. Концентрация IL-1 β в крови у 44 больных с ювенильным ревматоидным артритом составила $65,1 \pm 10,8$ пг/мл, уровень IL-6 – $52,8 \pm 9,7$ пг/мл, концентрация TNF- α – $4,3 \pm 1,0$ пг/мл. У 1 больной с вторичным ревматоидным АА-амилоидозом почек и нефротическим синдромом концентрация SAA в крови составила 828 мг/л, концентрация IL-1 β , IL-6 и TNF- α в сыворотке крови – 199,5, 131,2 и 4,6 пг/мл соответственно.

Проведена сравнительная оценка концентрации IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка SAA в крови у больных с неактивным и активным ювенильным ревматоидным артритом. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Установлено, что концентрация IL-1 β и IL-6 в крови у больных с активным ювенильным ревматоидным артритом достоверно выше, чем находящийся в пределах нормы уровень IL-1 β и IL-6 у детей с неактивным артритом ($p < 0,01$). Статистически значимого различия концентрации TNF- α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов при сравнительном исследовании не установлено ($p > 0,05$).

Проведено сравнительное исследование концентрации IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка SAA в крови у больных при различных клинических формах. Выявлено, что концентрация IL-1 β ($91,2 \pm 18,1$ пг/мл) и IL-6 ($80,4 \pm 18,6$ пг/мл) в крови у пациентов с системной формой болезни является достоверно более высокой, чем находящийся в пределах нормы уровень

Таблица 1. Концентрация IL-1 β , IL-6 и TNF- α в крови у пациентов с неактивным и активным ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА)

Показатель	Пациенты с неактивным ЮРА ($n=22$)	Пациенты с активным ЮРА ($n=22$)	Нормальные значения концентрации в сыворотке крови	p
IL-1 β , пг/мл	$33,2 \pm 10,9$	$94,2 \pm 16,0$	0–50	$<0,01$
IL-6, пг/мл	$28,4 \pm 6,5$	$77,2 \pm 16,8$	0–50	$<0,01$
TNF- α , пг/мл	$3,4 \pm 0,4$	$5,3 \pm 1,9$	0–70	$>0,05$
SAA, мг/л	$219,9 \pm 43,7$	$321,6 \pm 49,7$	0–15	$>0,05$

Таблица 2. Частота (в %) повышенной концентрации IL-1 β , IL-6, TNF- α , SAA в крови, протеинурии у пациентов с систем- ной и суставной формой ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА)

Показатель	Пациенты с системной формой ЮРА (n=20)	Пациенты с суставной формой ЮРА (n=24)	p
IL-1 β (более 50 пг/мл)	55,0 (n=11)	37,5 (n=9)	>0,05
IL-6 (более 50 пг/мл)	60,0 (n=12)	20,8 (n=5)	<0,01
TNF- α (более 70 пг/мл)	0	0	
SAA (более 15 мг/л)	100 (n=20)	95,8 (n=23)	>0,05
Протеинурия	50,0 (n=10)	33,3 (n=8)	>0,05

IL-1 β (41,4 $\pm$ 10,6 пг/мл) и IL-6 (29,8 $\pm$ 5,6 пг/мл) в кро- ви у детей с преимущественно суставной формой.

Статистически значимого различия концентрации TNF- α и белка-предшественника амилоида SAA в кро- ви у пациентов в зависимости от клинической формы болезни при сравнительном исследовании не установ- лено ($p>0,05$). Однако отмечена тенденция к более вы- соким показателям концентрации белка SAA в крови у пациентов с системной формой (333,7 $\pm$ 55,2 мг/л), чем при суставной форме (227,3 $\pm$ 39,5 мг/л).

Проведена сравнительная оценка частоты выявле- ния протеинурии, повышенной концентрации IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с системной и суставной форма- ми ювенильного ревматоидного артрита (табл. 2).

Установлено статистически достоверное различие частоты выявления повышенной концентрации IL-6 в крови в зависимости от клинической формы заболе- вания. У больных с системной формой повышенный уровень IL-6 в крови встречался достоверно чаще (у 60,0%), чем у пациентов с суставной формой (у 20,8%). Различие частоты выявления протеинурии, повышен- ной концентрации IL-1 β и белка-предшественника амилоида SAA в крови в зависимости от клинической формы болезни статистически недостоверно.

У 20 пациентов с системной формой ювенильного ревматоидного артрита установлены корреляцион- ные связи, указывающие на прямую зависимость ме- жду концентрацией в крови белка-предшественника амилоида SAA и цитокинов IL-1 β и IL-6: умеренная положительная корреляция концентрации в крови белка SAA и IL-1 β (коэффициент Пирсона 0,48); по-

ложительная корреляционная связь средней степени между концентрацией белка SAA и IL-6 в крови (ко- эффициент Пирсона 0,5).

В табл. 3 представлены результаты сравнительного исследования концентраций IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка SAA в крови у пациентов с системной и суставной фор- мами заболевания, имеющих и не имеющих протеин- урию. Среди больных с системной формой установлен достоверно более высокий уровень IL-1 β и IL-6 в крови у пациентов, имеющих протеинурию, в отличие от боль- ных без протеинурии. Статистически значимого раз- личия концентрации TNF- α и белка SAA в крови у па- циентов с системной формой болезни, протекающей с протеинурией и без таковой, не выявлено ($p>0,05$).

В группе пациентов с суставной формой установ- лена достоверно более высокая концентрация белка SAA в крови у пациентов, имеющих протеинурию. Достоверного различия концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α в крови у больных, имеющих и не имеющих протеинурию, не установлено.

Проведена сравнительная оценка концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α в крови у пациентов с неактивным и активным ювенильным ревматоидным артритом, имеющих и не имеющих протеинурию. Достоверного различия уровня IL-1 β , IL-6 и TNF- α в крови у паци- ентов с неактивным артритом в зависимости от нали- чия протеинурии не установлено ($p>0,05$). У пациен- тов с активным ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию, уровень IL-1 β и IL-6 в крови (126,4 $\pm$ 25,9 и 109,7 $\pm$ 29,3 пг/мл соответственно) был достоверно более высоким, чем у больных без проте- инурии (62,0 $\pm$ 14,1 и 44,8 $\pm$ 10,9 пг/мл соответственно).

Таблица 3. Концентрация IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка SAA в крови у пациентов с системной и суставной формами ювениль- ного ревматоидного артрита (ЮРА), имеющих и не имеющих протеинурию

Показатель	Системная форма ЮРА		p	Суставная форма ЮРА		p
	пациенты без протеинурии (n=10)	пациенты с протеинурией (n=10)		пациенты без протеинурии (n=16)	пациенты с протеинурией (n=8)	
IL-1 β , пг/мл	38,4 $\pm$ 16,0	124,7 $\pm$ 23,6	<0,05	40,4 $\pm$ 10,3	51,9 $\pm$ 42,4	>0,05
IL-6, пг/мл	43,2 $\pm$ 15,2	102,4 $\pm$ 27,8	<0,05	30,3 $\pm$ 6,0	32,0 $\pm$ 17,4	>0,05
TNF- α , пг/мл	2,92 $\pm$ 0,28	6,66 $\pm$ 3,46	>0,05	3,78 $\pm$ 0,85	3,34 $\pm$ 0,52	>0,05
SAA, мг/л	278,1 $\pm$ 87,0	389,3 $\pm$ 67,9	>0,05	135,2 $\pm$ 37,7	384,4 $\pm$ 5,0	<0,05

Статистически значимого различия концентрации TNF- α в крови у указанных пациентов не выявлено ($7,0 \pm 3,8$ и $3,59 \pm 1,16$ пг/мл соответственно).

У 44 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом установлены корреляционные связи:

- положительная корреляция средней степени между повышенной концентрацией в крови белка-предшественника амилоида SAA и IL-1 β (коэффициент Пирсона 0,5);
- умеренная положительная корреляция между концентрацией в крови белка SAA и IL-6 (коэффициент Пирсона 0,42);
- умеренная положительная корреляционная связь клинической формы болезни и концентрации IL-1 β и IL-6 в крови (коэффициент Пирсона 0,33 и 0,37 соответственно);
- умеренная положительная корреляционная связь между активностью заболевания и концентрацией IL-1 β и IL-6 в крови (коэффициент Пирсона 0,44 и 0,39 соответственно);
- умеренная положительная корреляция наличия протеинурии и концентрации IL-1 β и IL-6 в крови (коэффициент Пирсона 0,36 и 0,47 соответственно).

Обсуждение

Проведена оценка концентраций белка-предшественника амилоида SAA, провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в крови у 44 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с ювенильным ревматоидным артритом. Полученные данные сопоставлений с проявлениями поражения почек у обследованных пациентов. У 40,9% обследованных больных выявлена изолированная протеинурия. Среди пациентов, имевших протеинурию, в 94,4% случаях суточная протеинурия не достигала степени нефротического синдрома, у 1 больной с длительностью системной формы заболевания 14 лет протеинурия достигала степени нефротического синдрома.

Установлено повышение концентрации белка предшественника амилоида SAA в крови у всех пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. Полученный результат можно объяснить тем, что SAA является белком острой фазы, относящимся к α -глобулинам. В ряде исследований подтверждена роль белка SAA как одного из чувствительных маркеров активности системного воспалительного процесса, особо подчеркнута выраженная вариабельность показателей концентрации SAA в крови пациентов с ревматоидным артритом [36, 38, 41, 42].

Показано, что важную роль как в патогенезе системного воспаления при ювенильном ревматоидном артрите, так и в стимуляции процесса амилоидогенеза при вторичном АА-амилоидозе играют провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6 и TNF- α [33–35]. Мы представили результаты сравнительной оценки концентраций указанных цитокинов в крови в зави-

симости от клинической формы, активности заболевания, наличия протеинурии у больных ювенильным ревматоидным артритом.

Выявлено, что концентрация IL-1 β и IL-6 в крови у больных с активным ювенильным ревматоидным артритом достоверно выше, чем у детей с неактивным артритом, что согласуется с данными исследований, подтверждающих роль этих провоспалительных цитокинов в стимуляции процесса системного воспаления [34, 35]. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение концентрации указанных цитокинов в крови может быть маркером активности системного воспалительного процесса при ювенильном ревматоидном артрите.

Согласно полученным нами результатам концентрация IL-1 β и IL-6 в крови у больных с системной формой болезни превышает норму и является достоверно более высокой, чем при суставной форме. Наши данные согласуются с результатами других исследований [34, 35]. Как известно, IL-6 является главным активатором синтеза большинства острофазовых белков печени в отличие от провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- α , которые стимулируют лишь синтез отдельных белков и могут действовать опосредованно через IL-6 [33, 43, 44]. Результаты нашего исследования согласуются с данными Т. Miyamae и соавт. (2005) и Т. Tanaka, Т. Kishimoto (2012) [43, 44].

В крови у пациентов, имеющих протеинурию, установлен достоверно высокий уровень IL-1 β и IL-6. В группе пациентов с суставной формой болезни обнаружена достоверно более высокая концентрация белка SAA у больных с протеинурией. Нами выявлен достоверно более высокий уровень IL-1 β и IL-6 в крови у пациентов с активным ювенильным ревматоидным артритом, страдающих протеинурией, в отличие от больных без протеинурии.

Отмечены положительные корреляционные связи между активностью, клинической формой болезни и концентрацией IL-1 β , IL-6. В ряде других исследований была выявлена корреляция между концентрацией основных провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 и тяжестью суставного поражения [45, 46].

Установленные положительные корреляционные связи концентрации белка-предшественника амилоида SAA и уровня IL-1 β , IL-6 в крови у пациентов подтверждают роль IL-1 β , IL-6 в регуляции синтеза протеинов острой фазы, к которым относится белок SAA. На основании того, что IL-1 β , IL-6 стимулируют синтез сыровоточного предшественника амилоида SAA, указанные цитокины можно рассматривать как компоненты патогенетической цепи процесса амилоидогенеза при ювенильном ревматоидном артрите. В нашем исследовании существенная роль IL-1 β , IL-6 в процессе амилоидогенеза при ювенильном ревматоидном артрите подтверждается наличием положительной корреляционной связи наличия протеинурии и повышения концентрации IL-1 β , IL-6 в крови у пациентов.

По данным исследований, TNF- α также является стимулятором синтеза белка-предшественника амилоида SAA, других протеинов острой фазы и играет важную роль в патогенезе рассматриваемого заболевания и амилоидогенезе [30, 44]. Однако мы не выявили достоверных различий концентрации TNF- α в крови у пациентов в зависимости от клинической формы, активности болезни, наличия протеинурии.

Заключение

Повышение концентрации в крови провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и белка-предшественника амилоида SAA, положительные корреля-

ционные связи уровня белка SAA и IL-1 β , SAA и IL-6 свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов в поддержании хронического воспалительного процесса и стимуляции амилоидогенеза у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Для оптимизации диагностики вторичного АА-амилоидоза почек у детей с данным заболеванием, имеющих протеинурию, рекомендовано определение белка SAA в крови. Для выявления активности хронического воспаления и тактики терапии показано определение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 в крови у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М: ВЕДИ 2007; 308. (Aleksееva E.I., Litvitskiy P.F. Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment algorithms. Moscow: VEDI 2007; 308.)
2. Часнык В.Г., Новик Г.А., Дубко М.Ф. и др. Ювенильный идиопатический артрит: эра биологической терапии. Материалы Северо-Западной научно-практической конференции ревматологов. Санкт-Петербург, 23–24 сентября 2010 г. Ст-Петербург: СПбГПМА 2010; 139. (Chasnyk V.G., Novik G.A., Dubko M.F. et al. Juvenile idiopathic arthritis: the era of biologic therapy. Proceedings of the Northwest Scientific and Practical Conference of Rheumatology. St-Petersburg, 23–24 September 2010. St-Petersburg: SP-SPMA 2010; 139.)
3. Youn-Soo Hahn, Joong-Gon Kim. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. Korean J Pediatr 2010; 53: 11: 921–930.
4. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Детская ревматология. Клинические рекомендации. Ювенильный артрит. Остеопороз при ревматических заболеваниях. М: Союз педиатров России 2011; 40. (Baranov A.A., Alekseeva E.I. Children's Rheumatology. Clinical guidelines. Juvenile arthritis. Osteoporosis in rheumatic diseases. Moscow: Soyuz pediatrov Ros-sii 2011; 40.)
5. Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A. et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. Ann Rheum Dis 1987; 46: 658–663.
6. Al-Ghamdi A., Attar S. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. Ann Saudi Med 2009; 29: 3: 189–193.
7. Pathan E., Joshi V.R. Rheumatoid Arthritis and The Kidney. JAPI 2004; 52: 488–494.
8. Nakano M., Ueno M., Nishi S. et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clinical nephrology 1998; 50: 3: 154–160.
9. Karstila K., Korpela M., Sihvonon S., Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. Clin Rheumatol 2007; 26: 12: 2089–2095.
10. Harper L., Cockwell P., Howie A.J. et al. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. Q J Med 1997; 90: 125–132.
11. Hashkes P.J., Wright B.M., Lauer M.S. et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. Arthritis & rheumatism 2010; 62: 2: 599–608.
12. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е., Козлов В.В. Прогностические критерии и выживаемость у больных с вторичным амилоидозом почек. Нефрология 2000; 4: 15–21. (Shishkin A.N., Yanchenko D.E., Kozlov V.V. Prognostic criteria and survival in patients with secondary renal amyloidosis. Nephrology 2000; 4: 15–21.)
13. Lachmann H., Gilbertson J., Gallimore R. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007; 356: 2361–2371.
14. Клиническая нефрология детского возраста. Под ред. Н.Д. Савенковой, А.В. Папаяна. Ст-Петербург: Левша. Санкт-Петербург 2008; 600. (Clinical Nephrology in childhood. Editors N.D. Savenkova, A.V. Papayan. St-Petersburg: Levsha. Sankt-Peterburg 2008; 600.)
15. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. Нефрология 2012; 16: 1: 89–115. (Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. National guidelines. Nephrology 2012; 16: 1: 89–115.)
16. Kuroda T., Tanabe N., Kobayashi D. et al. Significant association between renal function and area of amyloid deposition in kidney biopsy specimens in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2012; 32: 10: 3155–3162.
17. Руководство по нефрологии. Под ред. Дж.А. Витворт, Дж.Р. Лоренс. Пер. с англ. Под ред. Ю.В. Наточина. М: Медицина 2000; 486. (Manual of Nephrology. Editors Dzh.A. Vitvort, Dzh.R. Lorens. Translated from English. Editor Yu.V. Natochin. Moscow: Medicina 2000; 486.)
18. Pedersen L.M., Nordin H., Svensson B., Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1995; 54: 189–192.
19. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Нефротический синдром в практике педиатра. СПб: Эскулап, 1999; 256. (Savenkova N.D., Papayan A.V. Nephrotic syndrome in pediatric practice. St-Petersburg: Eskulap 1999; 256.)
20. Suzuki S., Konta T., Koizumi R. et al. Fibrillary glomerulonephritis with hypocomplementemia. Internal medicine 2003; 42: 8: 719–722.
21. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист 2006; 4: 35–41. (Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Sarkisova I.A. Amyloidosis: problems of diagnosis and treatment. Clinician 2006; 4: 35–41.)
22. Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В. и др. Хронические болезни почек: точка зрения педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2008; 53: 6: 4–10. (Ignatova M.S., Lebedenkova M.V., Dlin V.V. et al. Chronic kidney disease: the point of view of the pediatrician. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2008; 53: 6: 4–10.)

23. Малкоч А.В., Хасабов Н.Н. Амилоидоз. Нефрология детского возраста. Под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмер, И.М. Османова. М: Медпрактика-М 2005; 519-538. (Mal-koch A.V., Hasabov N.N. Amiloidoz. Nephrology in child-hood. Editors V.A. Tabolin, S.V. Belmer, I.M. Osmanov. Moscow: Medpraktika-M 2005; 519-538.)
24. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Малинина Е.А. и др. Опре-деление циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинговании течения системного амилоидоза. Клиническая нефрология 2009; 55-62. (Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Malinina E.A. et al. Determination of circulating amyloid precursor protein in the diagnosis and monitoring of systemic amyloidosis. Clinical Nephrology 2009; 55-62.)
25. Саркисова И.А. Ревматоидный артрит как ведущая при-чина развития вторичного АА-амилоидоза (Обзор лите-ратуры). Нефрология и диализ 2006; 8: 1: 15-26. (Sarkiso-va I.A. Rheumatoid arthritis is a leading cause of secondary AA amyloidosis (review of literature). Nephrology and Dialy-sis 2006; 8: 1: 15-26.)
26. Bergesio F., Ciciani A.M., Santostefano M. et al. Renal involv-ement in systemic amyloidosis – an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1608-1618.
27. Шишкин А.Н. Амилоидные болезни. Медицина XXI век 2008; 9: 10: 44-51. (Shishkin A.N. Amyloid disease. XXI Cen-tury Medicine 2008; 9: 10: 44-51.)
28. Potysova Z., Merta M., Tesar V. et al. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one ne-phrology centre. Int Urol Nephrol 2009; 41: 941-945.
29. Yamada T., Sato J., Okuda Y. Affinity of SAA with HDL may partially interpret SAA1 polymorphism related AA amyloido-genesis. Amyloid 2010; 17: Suppl 1: 94.
30. Obici L., Raimondi S., Lavatelli F. et al. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. Arthritis & Rheumatism 2009; 61: 10: 1435-1440.
31. Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M. The systemic amyloidoses. The New England Journal of Medicine 1997; 25: 898-909.
32. Verine J., Mourad N., Desseaux K. et al. Clinical and histo-logical characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. Hum Pathol 2007; 38: 12: 1798-1809.
33. Пампура А.Н. Фармакотерапия аллергических заболева-ний и первичных иммунодефицитов у детей. Руковод-ство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирур-гии: В 8 т. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. М: Медпрактика-М 2006; 7: 624. (Pampura A.N. Pharma-cotherapy of allergic diseases and primary immunodeficiency in children. Guide to pharmacotherapy in pediatrics and pedi-atric surgery: In 8 vol. Editors A.D. Caregorodcev, V.A. Tabo-lin. Moscow: Medpraktika-M 2006; 7: 624.)
34. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Ст-Петер-бург: Фолиант 2008; 552. (Ketlinskiy S.A., Simbircev A.S. Cytokines. St-Petersburg: Foliant 2008; 552.)
35. Shabina H., Athimalaipet R.V. Review of biologics in children with rheumatic diseases. Int J Clin Rheumatol 2012; 7: 1: 81-93.
36. Nakamura T. Amyloid A amyloidosis secondary to rheuma-toid arthritis: pathophysiology and treatment. Clin Exp Rheu-matol 2011; 850-856.
37. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 752. (Rheuma-tology: Clinical recommendations. Edit. E.L. Nasonov. Mos-cow: GEOTAR-Media 2011; 752.)
38. Wilkins J., Gallimore J.R., Tennent G.A. et al. Rapid Automated Enzyme Immunoassay of Serum Amyloid A. Clin Chem 1994; 40: 7: 1284-1290.
39. Lannergard A., Friman G., Ewald U. et al. Serum amyloid A (SAA) protein and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy young through elderly adults. Acta Paediatr 2005; 94: 9: 1198-1202.
40. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В. и др. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фарма-котерапия М: Эксмо 2008; 496. (Kalinina N.M., Ketlinskiy S.A., Okovitiy S.V. et al. Disorders of the immune system. Diagnosis and pharmacotherapy Moscow: Eksmo 2008; 496.)
41. Li T.W., Zheng B.R., Huang Z.X. et al. Screening disease-asso-ciated proteins from sera of patients with rheumatoid arthritis: a comparative proteomic study. Chinese Medical J 2010; 123: 5: 537-543.
42. Connolly M., Veale D.J., Fearon U. Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 7: 1296-1303.
43. Miyamae T., Lemster B., Mori M. et al. Serum protein profile in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis differentiates response versus nonresponse to therapy. Arthritis Res Ther 2005; 7: 4: R746-R755.
44. Tanaka T., Kishimoto T. Immunotherapeutic Implication of IL-6 Blockade. Immunotherapy 2012; 4: 1: 87-105.
45. Niki Y., Yamada H., Seki S. Macrophage- and neutrophil-dominant arthritis in human IL-1 alpha transgenic mice. J Clin Invest 2001; 107: 9: 1127-1135.
46. Ou L.S., See L.C., Wu C.J. Association between serum inflam-matory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol 2002; 21: 52-56.

Поступила 24.01.15

Психосоциальные аспекты нарушений мочеиспускания у детей

С.Л. Морозов, В.В. Длин, М.М. Слонимская

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

Psychosocial aspects of micturition disorders in children

S.L. Morozov, V.V. Dlin, M.M. Slonimskaya

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

Проведен анализ причин возникновения психологических проблем у детей с нарушениями мочеиспускания и рассмотрены социальные факторы, влияющие на качество жизни ребенка. Изучение и понимание психосоциальных аспектов нарушений мочеиспускания у детей является важным компонентом в структуре диагностики и терапии данной патологии. Болезненное восприятие себя в социуме способствует дальнейшей невротизации личности, нарушению социальной адаптации, возникновению эмоциональных и невротических расстройств. Сложность состоит в том, что даже после прекращения проблем с мочеиспусканием психологические отклонения могут сохраняться еще достаточно долго. Своевременное участие психолога в реабилитации пациентов оказывает значительное влияние на успешность проводимой терапии.

Ключевые слова: дети, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, энурез, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, социальная адаптация.

The causes of psychological problems in children with micturition disorders are analyzed and social factors influencing quality of life in a child are considered. The study and understanding of the psychosocial aspects of micturition disorders in children are an important component in the structure of diagnosis and therapy of this pathology. Morbid self-perception in society contributes to further personality neurotization, social maladjustment, and emotional and neurotic disorders. The complexity is that psychological abnormalities may persist much longer even after micturition problems come to an end. The timely participation of a psychologist in patients' rehabilitation has a significant impact on the success of performed therapy.

Key words: children, neurogenic bladder dysfunction, enuresis, attention deficit/hyperactivity disorder, social adjustment.

Изучение и понимание психосоциальных аспектов нарушений мочеиспускания у детей является важным компонентом в структуре диагностики и терапии данной патологии, так как оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и успешность проводимой терапии. Актуальность этой темы обусловлена, в первую очередь, достаточно широким распространением нарушений мочеиспускания в детской популяции — 15–20% [1].

Важным является прямое влияние заболевания на качество жизни не только самих пациентов, но и их семей в целом из-за негативных воздействий как на социальном, так и межличностном уровне [2]. Кроме того, нельзя исключить из рассмотрения и значимый экономический ущерб, который обусловлен расходами пациентов и их семей на лекарственные средства, предметы ухода, а также снижением их социальной активности. Использование современных методов лечения и диагностики требует объективной оценки качества жизни и, по возможности, максимального увеличения периодов качественного существования пациентов [2, 3]. Такой анализ позволяет создать модель наиболее оп-

тимального и эффективного ведения пациентов с нарушениями мочеиспускания, где не только применяются фармакологические методики лечения, но и активно используются другие нефармакологические варианты терапии, в том числе и психологические [1].

Анализ данных проведенных исследований свидетельствует о том, что зачастую эмоциональные и поведенческие проблемы, невротизация личности являются следствием длительного течения болезни, а процент детей с первичными социально-психологическими проблемами относительно невелик. Нередко дети страдают не столько от основного заболевания, сколько от последствий и затруднений, связанных с ним: смущение, разочарование, беспокойство, раздражение, страх запаха [4]. Ребенок достаточно часто подвергается насмешкам сверстников, упрекам и даже наказаниям родителей, что приводит к потере уверенности в себе, заостряет его внимание на болезни [5]. Ребенок боится ночевать вне дома, старается избегать поездок в лагерь, путешествий. Болезненное восприятие себя в социуме способствует дальнейшей невротизации личности, нарушению социальной адаптации, возникновению эмоциональных и невротических расстройств: заикания, тикоидных гиперкинезов. Сложность состоит в том, что даже после прекращения энуреза психологические отклонения могут сохраняться еще достаточно долго [6].

Обращая внимание на конкретные психосоциальные факторы, которые оказывают значимое влияние на развитие нарушений мочеиспускания у детей,

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:92–95

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — н.с. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Длин Владимир Викторович — д.м.н. проф., рук. того же отдела
Слонимская Мария Марковна — врач-интерн РНИМУ им. Н.И. Пирогова
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

можно выделить следующие: рождение второго ребенка, смена места жительства, ссоры между родителями, развод родителей, посещение детского сада, проблемы в школе, при этом данные факторы более значимы при развитии вторичного энуреза, нежели первичного [7]. Таким образом, проблемы с мочеиспусканием с течением времени приводят к нарушениям психологической адаптации и усиливают течение заболевания, вызывая дополнительный стресс и проблемы уже на социальном уровне, что обосновывает необходимость психолого-педагогической работы с личностью пациента и его окружением в целом, а не в отдельных аспектах.

Как уже говорилось выше, одним из самых значимых факторов в течении заболевания ребенка играет его окружение и особенно его семья. Нормально функционирующие семьи стараются удовлетворять всем потребностям ребенка и поддерживать комфортную психологическую обстановку внутри семьи. В семьях, где не придерживаются этого принципа, отмечается отрицание существования проблем, избегание открытых выражений чувств и эмоций, размытые личные границы членов семьи, конфликтность взаимоотношений, отсутствие заботы или наоборот — чрезмерность опеки [1]. Перечисленные факторы позволяют выделить группу риска, где внутрисемейные и межличностные отношения могут негативно повлиять на ребенка, имеющего расстройства мочеиспускания:

- семьи, где один из членов семьи болен алкоголизмом;
- семьи, где один или оба взрослых страдают депрессией или психическим заболеванием;
- семьи, в которых один из родителей погиб, а другой не может справиться с горем и полноценно заботиться о детях;
- семьи, в которых существует физическое и психическое насилие;
- семьи, в которых ребенок усыновлен, но полностью не принят;
- семьи со слишком строгими религиозными принципами.

Работая с детьми, семьи которых входят в данную группу, врачу следует обратить особое внимание на психологический компонент заболевания. Дефицит родительского внимания и любви, отсутствие должной реакции на нужды ребенка, длительное лишение и значимое ограничение удовлетворения его жизненно важных потребностей не только снижают темпы развития ребенка, но и приводят к повышению уровня тревоги в системе ребенок — родители, что вызывает психосоматическое заболевание [2].

Современные исследования показывают, что расстройства мочеиспускания у детей приводят к психовегетативным нарушениям, которые имеют социально-средовое происхождение [8]. Авторы отмечают, что в группе исследуемых пар мать—дети в 87% случаев имелся ряд негативных биологических и психосо-

циальных факторов перинатального периода: гестоз, анемия, угроза прерывания беременности. В дальнейшем более половины пациентов были подвержены материнской и семейной депривации: нежелание данной беременности, нежелание иметь ребенка данного пола, короткий период грудного вскармливания, разрыв с матерью на первом году жизни, госпитализация в стационар. Около 1/3 обследуемых семей были дисфункциональны. Также была показана корреляция между временем и степенью выраженности нарушений мочеиспускания и совокупностью признаков депривации внутри семьи. Таким образом, для достижения максимального эффекта от психолого-педагогической коррекции работа с семьями должна носить превентивный характер [8].

Немаловажную роль в дальнейшем течении заболевания играет реакция семьи на возникшую проблему. В результате осознания наличия заболевания, нарушения мочеиспускания, в частности, взрослые члены семьи формируют определенное отношение к происходящему, которое транслируется ребенку, в результате чего симптоматика обретает смысл и становится значимой для всей семьи. Это находит отражение в стиле родительских отношений и влияет на течение болезни. Среди выделяемых психологами стилей родительского воспитания наиболее неблагоприятными для развития личности ребенка являются различные формы отвержения, гиперопека (симбиотический стиль), гиперсоциализация (авторитарный стиль), гиперопека и инфантилизация. Наиболее гармоничные стили — принятие и кооперация. Исследование взаимосвязи детско-родительских отношений в семьях девочек с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря показало, что наиболее частыми стилями воспитания в группе детей с недержанием мочи являлись симбиотический, авторитарный и инфантилизирующий. [8, 9] Это проявляется повышенной тревожностью матерей, стремлением сохранить максимально близкую межличностную дистанцию в общении с дочерями, строгим контролем их поведения и подавлением самостоятельности и индивидуальности девочек.

Отвержение ребенка как стиль родительско-детских отношений негативно влияет на его социальную адаптацию. Исследователями была установлена положительная корреляционная связь между отвержением ребенка матерью и его стремлением к уединению, степенью отгороженности. Инфантилизирующий стиль родительского воспитания также накладывает значимый след на психологическое состояние личности ребенка: недоверие со стороны матери, убежденность в собственной неуспешности, несамостоятельности также приводят к замкнутости, снижению желания и способности общаться со сверстниками [10].

Исследование уровня тревожности в группе девочек с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря показало, что у этих пациенток данный показатель достоверно выше, а патологические виды тревожно-

сти встречаются чаще, чем у девочек того же возраста без недержания мочи. Исследователем была выявлена прямая взаимосвязь уровня тревоги со степенью выраженности расстройств мочеиспускания [10]. Уровень тревожности ребенка также влияет на самооценку и авторитет среди сверстников. По результатам анализа автор делает вывод, что девочки 7–9 лет с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря склонны связывать уровень своего авторитета среди одноклассников со здоровьем, а девочки 10–12 лет из аналогичной группы — с внешними данными. При этом объективная самооценка у таких детей затруднена, что способствует повышению уровня тревожности [10].

Рассматривая психосоциальные аспекты нарушений мочеиспускания, важно осознавать, что нередко заболевание не является изолированным. В последнее время все большее внимание уделяется врачами различных специальностей такому неврологическо-поведенческому расстройству развития, как синдром дефицита внимания с гиперреактивностью. Социальная значимость этой патологии не вызывает сомнений: различные симптомы невнимательности, гиперактивность ребенка, трудности в усвоении нового материала, неспособность длительно удерживать внимание, сложности в построении межличностных отношений существенно влияют на качество жизни. Существует ряд исследований, объединяющих специфическое поведение детей, страдающих данным синдромом, с нарушениями мочеиспускания, тем самым объясняя проблемы в поведенческой сфере как компенсаторную реакцию личности на расстройства мочеиспускания и энурез [11]. S. Park и соавт. удалось проследить взаимосвязь между полной формой синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью и ночным энурезом, объясняя сосуществование этих нарушений в контексте пока не уточненных единых нейробиологических механизмов [12]. Исследователи из детского госпиталя в Филадельфии предполагают, что энурез и данный синдром по «невнимательному фенотипу» могут быть вызваны дефицитом возбуждения. Проводилась оценка качества сна у пациентов с ночным энурезом в группе детей, страдающих синдромом дефицита внимания с гиперреактивностью. Отмечено, что в группе детей с энурезом симптомы невнимательности и снохождение были более выраженными, а способность самостоятельно проснуться была ниже, чем в контрольной группе детей с синдромом дефицита внимания, но без нарушений мочеиспускания. Обнаружить ассоциацию такой патологии с конкретными хромосомами не удалось [13].

Показано, что при первичных расстройствах мочеиспускания, которые обусловлены в большей мере поражением нервной системы на любом из ее уровней, поведенческие проблемы являются вторичными. Тогда как при первичном энурезе сложности в обучении и синдром дефицита внимания с гиперреактивностью невнимательных подтипов могут быть следствием сни-

жения функции селективного внимания, контролируемой префронтальной корой головного мозга, а также связанными с ней передней частью поясной извилины, островком, гипоталамусом и таламусом [14]. Это обуславливает необходимость не только психологической реабилитации, но и коррекции двигательных навыков у детей с нарушениями мочеиспускания.

Многочисленные рекомендации, принятые к использованию как в России, так и за рубежом, подчеркивают необходимость инструментального исследования нижних мочевых путей при большинстве нарушений мочеиспускания. Результаты уродинамических исследований выходят на первый план при диагностике различных заболеваний, оставляя позади клинический анализ состояния пациента [15]. Объективизированное исследование может идти в ущерб психическому здоровью пациента. В иностранной литературе приводятся данные различных исследований, подтверждающих эту гипотезу.

E. Stashinko и J. Oswald показали, что проведение инвазивных урологических исследований, включая ретроградную цистометрию, цистографию, у детей провоцирует выраженный ситуационный стресс с формированием стойких страхов, при этом их назначение не всегда обосновано [16, 17]. Таким образом, строгое обоснование показаний к проведению инвазивных методов урологического обследования представляется чрезвычайно важным.

Дополнительным путем развития в этой области является поиск альтернативных подходов к обследованию детей с нарушениями мочеиспускания. Вопрос технической возможности неинвазивного уродинамического обследования широко обсуждается, существует ряд исследований, описывающих различные алгоритмы и методы диагностики нарушений мочеиспускания. Так, N. Uluosak и соавт. провели сравнительный анализ точности измерения емкости мочевого пузыря у детей с гиперактивностью детрузора при использовании различных методов. Результаты свидетельствуют о том, что значимой разницы в измерениях, полученных с помощью регистрации дневника мочеиспускания, ультразвукового исследования мочевого пузыря и ретроградной цистометрии, выявлено не было. Авторы считают, что дневник мочеиспусканий можно использовать как достаточно объективный и точный метод оценки емкости мочевого пузыря у детей с гиперактивным мочевым пузырем [18]. Использование в практической деятельности специальных опросников, квалитетически оценивающих не только клинические проявления микционных расстройств у детей, но и качество жизни, может внести вклад в усовершенствование методологии клинической оценки нарушений мочеиспускания. Несмотря на то что некоторые из таблиц несколько завышают тяжесть существующих клинических проявлений, все они показывают достаточно высокую эффективность и могут использоваться на первых этапах диагностики нарушений мочеиспускания у детей.

В большинстве случаев психосоциальные аспекты патологии мочеиспускания не учитываются при ведении детей с нарушениями мочеиспускания, тем самым только усугубляя состояние пациентов. Лечащему врачу следует, прежде всего, обращать внимание на течение беременности, ранний контакт матери и ребенка, социальное и внутрисемейное благополучие. Обязательно совместное наблюдение и ведение пациентов с неврологами и психологами, так как у детей часто выявляются поведенческие нарушения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, сниженная самооценка.

Для решения проблемы появляется необходимость в организации психологической и социальной помощи таким семьям. Организация психологических ка-

бинетов на базе нефрологических и урологических стационаров и поликлиник обеспечит минимальную травматизацию личности пациентов во время обследования и на всем протяжении лечения, повысит уровень социальной адаптации ребенка и его семьи. Для минимизации негативных последствий назначения инвазивных исследований в нефрологии и урологии должно быть строго обосновано и проводиться на заключительных этапах при наличии четких показаний, тогда как при первичном обследовании следует уделять пристальное внимание традиционным методам: сбору анамнеза, клиническому анализу состояния пациента и неинвазивным методикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emilio S., Daniele T., Alessandro D'A. et al. Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. J Urol 2010; 2: 11–24.
2. Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87: 760–766.
3. Tubaro A., Pallechi G. Overactive bladder: epidemiology and social impact. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17: 507–511.
4. Ricci J.A., Baggish J.S., Hunt T.L. et al. Coping strategies and health care-seeking behavior in a US national sample of adults with symptoms suggestive of overactive bladder. Clin Ther 2001; 23: 1245–1259.
5. Irwin D.E., Milsom I., Kopp Z. et al. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. BJU Int 2006; 97: 96–100.
6. Abrams P., Kelleher C.J., Kerr L.A., Rogers R.G. Overactive bladder significantly affects quality of life. Am J Manag Care 2000; 6: 11: 580–590.
7. Манхалова Я.А. Особенности нейрогенной дисфункции мочевого пузыря по гиперактивному типу у детей с энурезом. V-й Конгресс с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере». Якутск: СВФУ 2014; 337–342. (Manhalova Ja.A. Features of neurogenic bladder dysfunction type of hyperactive children with enuresis. V-th Congress with international participation "Ecology and human health in the North." Yakutsk: SVFU 2014; 337–342).
8. Отпущенникова Т.В., Горемыкин И.В., Дерюгина Л.А. Конституциональные и психологические параллели при расстройствах мочеиспускания в паре мать – дитя. Лечащий врач 2015; 1: 56. (Otpushhennikova T.V., Goremykin I.V., Derjugina L.A. Constitutional and psychological parallels with disorders of urination in a pair of "mother-child". Lechashij vrach 2015; 1: 56.)
9. Белобородова Н.В., Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. и др. Дисфункции мочевых путей у детей: некоторые вопросы диагностики и пути эффективной терапии. Педиатрия 2007; 86: 5: 51–54. (Beloborodova N.V., Popov D.A., Vostrikova T.Yu. et al. Dysfunction of the urinary tract in children: diagnosis of some of the issues and the ways of effective therapy. Pediatrija 2007; 86: 5: 51–54.)
10. Кузнецова Н.И. Клинико-психологические особенности детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 24. (Kuznecova N.I. Clinical and psychological characteristics of children with neurogenic bladder dysfunction: Avtoref. dis. ... kand. ... med. nauk. Moscow 2007; 24.)
11. De Bruyne E., Van Hoecke E., Van Gompel K. et al. Problem behavior, parental stress and enuresis. J Urol 2009; 182: 4: 2015–2020.
12. Park S., Kim B.-N. Nocturnal Enuresis Is Associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Conduct Problems. Churl Cho Psychiatry Investig 2013; 10: 3: 253–258.
13. Elia J., Takeda T., Deberardinis R. et al. Nocturnal enuresis: a suggestive endophenotype marker for a subgroup of inattentive attention-deficit hyperactivity disorder. J Pediat 2009; 155: 2: 239–244.
14. Lei D., Ma J., Shen X. et al. Changes in the brain microstructure of children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a diffusion tensor imaging study. PLoS One 2012; 7: 2: e31023.
15. Морозов С.Л. Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Рос вестн перинатол и педиат 2013; 58: 4: 24–29. (Morozov S.L. Modern understanding of neurogenic bladder dysfunction. Ros vestn perinatol i pediat 2013; 58: 4: 24–29.)
16. Stashinko E.E., Goldberger J. Test or trauma? The voiding cystourethrography experience of young children. Issues Compr Pediat Nurs 1998; 21: 2: 85–96.
17. Oswald J., Riccabona M., Lusuardi L. et al. Voiding cystourethrography using the suprapubic versus transurethral route in infants and children: results of a prospective pain scale oriented study. J Urol 2002; 168: 6: 2586–2589.
18. Uluocak N., Oktar T., Ander H. et al. Which method is the most reliable in determination of bladder capacity in children with idiopathic overactive bladder? A comparison of maximum voided volume, uroflowmetry and maximum cystometric capacity. J Pediat Urol 2009; 5: 6: 480–484.

Поступила 02.07.15

Клиническое значение определения эпидермального фактора роста в крови и моче при пиелонефрите у детей

Н.Н. Каладзе, Е.И. Слободян, А.Л. Говдалюк, Л.И. Губка

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь; Детский санаторно-оздоровительный центр «Дружба», Евпатория

Clinical value of determination of epidermal growth factor in the blood and urine of children with pyelonephritis

N.N. Kaladze, E.I. Slobodian, A.L. Govdalyuk, L.I. Gubka

S.I. Georgievsky Medical University, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea; Druzhba (Friendship) Sanatorium Health Center, Evpatoria, Republic of Crimea

Цель исследования: изучить уровень эпидермального фактора роста (EGF) в сыворотке крови и моче пациентов с хроническим пиелонефритом в зависимости от клинической формы и особенностей течения заболевания. Обследованы 80 больных в возрасте от 6 до 16 лет, из них 65 — в состоянии клинко-лабораторной ремиссии. Кроме традиционного нефрологического обследования, проведено определение в сыворотке крови и моче EGF, трансформирующего фактора роста (TGF- β_1), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), интерлейкинов (IL)-4, -10, -12 с помощью стандартных наборов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выявлено статистически значимое снижение уровня EGF в сыворотке крови и моче у детей, имеющих в анамнезе частые обострения пиелонефрита при длительности заболевания более 5–7 лет. Выявлена антагонистическая взаимосвязь уровня EGF с уровнем профибротическим цитокином TGF- β_1 . Напротив, с уровнем IGF-1, обладающим антиапоптодными свойствами, уровень EGF связан сильной прямой корреляционной связью. У пациентов с латентным течением болезни уровень EGF в сыворотке крови и моче значимо ниже, чем при рецидивирующем течении. Значение EGF сыворотки крови больных с транзиторной гипо- или гипозиостенурией в анамнезе не отличалось от нормы, тогда как уровень EGF мочи был достоверно снижен. Выводы: при неблагоприятном течении заболевания, несмотря на состояние клинко-лабораторной ремиссии, документированной посредством традиционно принятого в нефроурологической практике клинко-лабораторного обследования, отмечены достоверно низкие показатели содержания EGF как в сыворотке крови, так и в моче.

Ключевые слова: дети, хронический пиелонефрит; эпидермальный фактор роста, обострение, длительность заболевания.

Objective: to study the value of epidermal growth factor (EGF) in the serum and urine of patients with chronic pyelonephritis (CP) depending on the clinical form and features of the disease. Eighty patients aged 6 to 16 years, including 65 who were in clinical and laboratory remission, were examined. In addition to traditional nephrological examination, the serum and urinary levels of EGF, transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and interleukins (IL)-4, IL-10, and IL-12 were determined by a standard set of solid-phase enzyme immunoassay. There was a statistically significant decrease in serum and urinary EGF level in children having a history of frequent CP exacerbations and a disease duration of more than 5–7 years. An antagonistic relationship was found between of EGF and the profibrotic cytokine TGF- β_1 . On the contrary, EGF is strongly related to IGF-1 having antiapoptotic properties. In the patients with latent CP, the serum and urinary EGF levels were significantly lower than in those with recurrent CP. In patients with a history of transient hypoisosthenuria, the serum level of EGF did not differ from the normal ones whereas its urinary level was significantly decreased. Conclusion. Significantly low serum and urinary EGF levels were noted in the patients who had an unfavorable disease and were although in clinical and laboratory remission documented by the clinical and laboratory examination traditionally accepted in nephrourological practice.

Key words: children, chronic pyelonephritis; epidermal growth factor, exacerbation, disease duration.

Эпидермальный фактор роста (EGF) открыл в 60-х годах двадцатого столетия S. Cohen (США) — сын эмигрантов из России. В Университете Вандербильта им был разработан метод, позволяющий выделять и очищать EGF из слюнных желез мыши. В 1975 г. S. Cohen выделил EGF человека из мочи беременных

женщин и установил его аминокислотную последовательность. Один из его коллег отметил, что S. Cohen «принадлежит к поколению ученых, которые делают науку сами, и у него на руках до сих пор мозоли». EGF стал важным инструментом исследования биохимических сигналов, регулирующих деление и дифференцировку клеток. Значимость данного открытия для науки определяется вручением автору совместно с R. Levi-Montalcini Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1986 г. «В знак признания их открытий, имеющих фундаментальное значение для понимания механизмов регуляции роста клеток и органов» [1].

В дальнейшем в эксперименте и в естественных условиях были представлены прямые доказательства роли сигнализации EGF–EGFR в почках [2, 3]. Многочисленными исследованиями была доказана роль EGF в прогрессировании хронических болезней почек.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:96–102

Адрес для корреспонденции: Каладзе Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии, неонатологии, физиотерапии и курортологии факультета последилового образования медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
Слободян Елена Иркиновна — к.м.н., доц. той же каф.

Говдалюк Александр Леонидович — к.м.н., асс. той же каф.

295600 Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

Губка Людмила Ивановна — врач-лаборант, зав. лабораторией детского санаторно-оздоровительного центра «Дружба»

297407 Евпатория, ул. Маяковского, д. 7

Так, изучение гистологических результатов образцов почек детей с тяжелыми рефлюкс-нефропатиями выявило подавление экспрессии EGF в проксимальных канальцах, тогда как в здоровых почках имела место выраженная экспрессия EGF, что позволило авторам сделать вывод о ключевой роли EGF, синтезируемого тубулярными элементами, в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения при рефлюкс-нефропатии [4, 5]. Значительное подавление экспрессии EGF по сравнению с контрольной группой выявлено также при интраоперационной почечной биопсии у детей с обструкцией пиелоуретрального сегмента и рецидивирующей инфекцией мочевой системы [6].

В педиатрической нефрологии наиболее обоснованным в силу своей неинвазивности является исследование EGF в моче. Так, определение EGF мочи у детей с обструкцией пиелоуретрального сегмента и рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей показало существенное уменьшение его концентрации по сравнению с контролем, что коррелировало со значительным снижением экспрессии гена *EGF*, который был напрямую связан со степенью тубулярных повреждений и морфологических изменений в почке. Хирургическое лечение привело к улучшению почечных функций и заметному повышению концентрации EGF мочи [7, 8]. Авторы работ, посвященных исследованию кистозных дисплазий почек у детей, пришли к выводу, что высокая концентрация EGF в моче говорит об активности его выработки пролиферирующим эпителием [9, 10]. Напротив, в содержимом кист концентрация EGF низкая, что свидетельствует об активности патологического процесса кистообразования, так как в связанном с рецепторами состоянии этот полипептид стимулирует процесс пролиферации эпителия, а значит активизирует рост кистозной полости.

Однако немногочисленность исследований в педиатрической практике у пациентов с микробно-воспалительными поражениями почек, отсутствие данных о зависимости уровня EGF от клинической формы, длительности течения микробно-воспалительного процесса, частоты обострений, их активности, функционального состояния почек, наследственности у детей, страдающих хроническим пиелонефритом, явились отправной точкой и целью настоящего исследования.

Цель исследования: изучить значение EGF в сыворотке крови и моче пациентов с хроническим пиелонефритом в зависимости от клинической формы и особенностей течения заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 80 детей в возрасте от 6 до 16 лет с хроническим пиелонефритом, проживающих на территории северо-запада Крыма. По гендерному составу преобладали девочки — 67 (83,75%). Обструктивным пиелонефритом страдал 71 (88,75%), необструк-

тивным — 9 (11,25%) обследованных. Указанный диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с МКБ X. Группу контроля составили 15 условно здоровых детей аналогичного возраста, не имеющих жалоб, клинических признаков и анамнестических данных, свидетельствующих о наличии какого-нибудь хронического заболевания. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского (протокол № 1 от 28.08.2012 г.).

Методы исследования. Комплекс лабораторных исследований, помимо традиционно принятого в нефроурологической практике, включал определение в сыворотке крови и моче пациентов эпидермального фактора роста (EGF) посредством стандартного набора eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Austria). Исследование уровня трансформирующего фактора роста ($TGF-\beta_1$), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) в сыворотке крови, а также β_2 -микrogлобулина в сыворотке крови и моче проводили с помощью стандартных наборов «DRG int., Inc», США. Интерлейкин (IL)-4, -10 определяли с помощью стандартных наборов («Вектор Бест», Россия), IL-12 — посредством стандартного набора (eBioscience, Австрия). Исследования проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи полуавтоматического анализатора Stat Fax 2100 (США). Для стандартизации результатов рассчитывалось соотношение цитокинов к уровню креатинина в разовых утренних порциях мочи.

Констатацию обструктивной уропатии производили на основании стандартного рентген-урологического обследования (экскреторной урографии и микционной цистоуретрографии) и ультразвукового исследования. В случае необходимости дополнительно проводили нефросцинтиграфию с целью динамической оценки экскреторной функции почек.

Все исследования были проведены в соответствии с этическими принципами, принятыми Хельсинской декларацией и Качественной Клинической Практикой (GCP) относительно медицинского исследования, которое проводится с участием людей. От родителей и детей старше 12 лет, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие на проведение данного исследования.

Статистический анализ результатов проведен с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Использовали методы описательной статистики, дисперсионный и корреляционный анализ. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Описательная статистика признака включала среднюю арифметическую (M) $\pm$ количественное отклонение (m). Для оценки межгрупповых различий количественных данных применяли критерий Манна—Уитни или ANOVA Краскела—Уоллиса. Сравнение частот бинарных признаков оценивалось

по критерию χ^2 . Анализ зависимости между признаками проводили с помощью критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных позволил констатировать у 65 (81,25%) детей состояние стойкой клинико-лабораторной ремиссии сроком более 3 мес. Средняя продолжительность ремиссии составила $7,2 \pm 2,1$ мес. В состоянии неполной клинико-лабораторной ремиссии продолжительностью менее 3 мес находились 15 (18,75%) пациентов. Рецидивирующее течение хронического пиелонефрита было характерно для 67 (83,75%) детей, латентное — для 13 (16,25%). Все дети в момент обследования имели сохраненные концентрационную, азотвыделительную функции почек и нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации по формуле Schwartz, однако у 14 (17,5%) больных в период последнего обострения на высоте клинических проявлений было зафиксировано транзитное снижение концентрационной функции почек в виде гипо- или гипозиостенурии. В представленном исследовании заболевания почек у родственников первой степени родства наблюдались у 37 (46,25%) детей, 16 (20%) матерей в течение беременности перенесли обострение хронического пиелонефрита. Все дети имели нормальные показатели клинических исследований крови и мочи. Диагностически значимая бактериурия отсутствовала.

На первом этапе исследования нами оценивалось содержание EGF в биологических средах — крови и моче в общей когорте больных хроническим пиелонефритом. Полученные средние значения EGF сыворотки крови ($191,15 \pm 7,86$ пг/мл), и мочи $uEGF/uCr$ ($61,66 \pm 3,13$ пг/ммоль) достоверных отличий от показателей контрольной группы ($164,11 \pm 11,53$ пг/мл в сыворотке крови и $59,63 \pm 4,41$ пг/ммоль в моче) не имели.

С целью изучения содержания EGF у больных хроническим пиелонефритом с учетом различных характеристик заболевания выделялись следующие

группы: по клинической форме (обструктивный и необструктивный хронический пиелонефрит), длительности болезни (до 3 лет — 1-я группа, от 3 до 6 лет — 2-я группа, более 6 лет — 3-я группа), частоте рецидивов (2 раза в год и чаще — подгруппы 1А, 2А, 3А и менее 2 раз в год — подгруппы 1Б, 2Б, 3Б), характеру течения (рецидивирующее и латентное), по состоянию функций почек (с парциальными нарушениями и без них).

Несмотря на различия в механизмах развития обструктивного и необструктивного хронического пиелонефрита, уровень EGF как сыворотки крови, так и мочи не имел достоверных различий ни между клиническими формами, ни с группой контроля.

Сравнение показателей EGF пациентов с различной длительностью болезни и частотой обострений позволило выявить значимые изменения в зависимости от сочетания рассматриваемых факторов. Так, 43 (53,8%) ребенка с обострениями реже 2 раз в год, вне зависимости от продолжительности заболевания (группы 1Б, 2Б, 3Б), достоверных отклонений от уровней EGF крови и мочи контрольной группы не имели (табл. 1). Пациенты, обострения у которых были 2 раза в год и чаще (группы 1А, 2А, 3А), напротив, имели разнонаправленные достоверные отклонения от контрольной группы, зависящие от длительности течения хроническим пиелонефритом. Выявлена прямая корреляционная связь между содержанием EGF в крови и $uEGF/uCr$ мочи ($r=0,82$; $p < 0,01$).

У пациентов с различной длительностью хронического пиелонефрита и кратностью обострений частота встречаемости значения EGF сыворотки крови выше 90 ($228,99$ пг/мл) процентильных границ условной нормы с достоверностью $p=0,006$ в подгруппе А и $p=0,043$ в подгруппе 2А превалировала над частотой нормальных показателей. Напротив, частота встречаемости значения EGF сыворотки крови ниже 10 ($100,09$ пг/мл) процентильных границ условной нормы с достоверностью $p=0,031$ была определена в подгруппе 3А.

Таблица 1. Значения EGF сыворотки крови (в пг/мл) и мочи (в пг/ммоль) в зависимости от продолжительности хронического пиелонефрита и частоты рецидивирования болезни ($n=80$)

Группа: длительность болезни	Подгруппа: частота обострений	Сыворотка крови	Моча
1-я группа: до 3 лет ($n=20$)	1А: 2 раза в год и чаще ($n=11$)	$281,50 \pm 7,98$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$	$90,13 \pm 3,42$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$
	1Б: реже 2 раз в год ($n=9$)	$209,92 \pm 19,98$	$63,25 \pm 3,59$
2-я группа: от 3 до 6 лет ($n=27$)	2А: 2 раза в год и чаще ($n=12$)	$285,58 \pm 27,18$ $p < 0,01$; $p_1 < 0,001$	$78,40 \pm 7,48$ $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
	2Б: реже 2 раз в год ($n=15$)	$174,60 \pm 6,39$	$57,89 \pm 2,23$
3-я группа: более 6 лет ($n=33$)	3А: 2 раза в год и чаще ($n=14$)	$108,97 \pm 5,39$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$	$43,41 \pm 2,07$ $p < 0,01$; $p_1 < 0,001$
	3Б: реже 2 раз в год ($n=19$)	$167,73 \pm 10,24$	$64,30 \pm 3,29$
Контроль ($n=15$)		$164,11 \pm 11,53$	$59,63 \pm 4,41$

Примечание. p — в сравнении с контрольной группой; p_1 — в сравнении с показателями подгрупп А и Б.

Если у детей 1-й и 2-й групп с частыми обострениями (подгруппы 1А и 2А) имел место достоверно повышенный по отношению к контролю уровень EGF сыворотки крови и uEGF/uCr мочи, то с увеличением длительности заболевания происходило статистически значимое ($p<0,001$) снижение уровня EGF как в сыворотке крови, так и в моче ($p<0,01$). Причем, чем больше длительность хронического воспалительного процесса, протекающего с частыми обострениями, тем ниже значения EGF. Данная зависимость (рис.1) наиболее отчетливо прослеживается между продолжительностью хронического пиелонефрита и значением uEGF/uCr мочи ($r=-0,51$; $p<0,01$).

Анализ частоты встречаемости показателей uEGF/uCr мочи, отличных от 10 (41,11 пг/ммоль) или 90 (91,25 пг/ммоль) процентильных границ, показал, что у пациентов с различным стажем заболевания частота встречаемости значений, статистически отличных от контроля, существенно превалировала над частотой нормальных показателей в подгруппе 3А ($p<0,05$), куда вошли пациенты, болеющие более 6 лет и имеющие обострения пиелонефрита 2 раза в год и чаще.

В подгруппе 3А также выявлена обратная корреляция уровня EGF в сыворотке крови и моче с уровнем профибротического цитокина TGF- β_1 , поддерживающего хронический воспалительный процесс, выступающего одновременно в роли и провоспалительного, и профиброгенного медиатора. Среднее значение TGF- β_1 в сыворотке составило $501,13 \pm 19,87$ пг/мл, в моче — $4,90 \pm 0,31$ пг/ммоль с уровнем значимости при сравнении с контрольной группой ($369,12 \pm 26,76$ пг/мл в сыворотке крови, $2,69 \pm 0,17$ пг/ммоль в моче), $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно. Напротив, с уровнем IGF-1, обладающим антиапоптоидными свойствами, снижение синтеза которого приводит к отложению коллагена в интерстиции, активации апоптоза и соответственно прогрессированию нефросклероза, уровень EGF связан сильной прямой корреляционной связью (табл. 2). Уровень IGF-1 в сыворотке крови составил $156,41 \pm 16,30$ нг/мл, uIGF-1/uCr мочи — $0,21 \pm 0,01$ нг/ммоль, что достоверно ниже значений контроля (соответственно $212,17 \pm 14,15$ нг/мл, $p<0,01$ и $0,29 \pm 0,023$ нг/ммоль, $p<0,05$).

У пациентов подгруппы 1А, у которых уровень EGF, напротив, был достоверно повышен в сыворотке крови и в моче, была выявлена положительная кор-

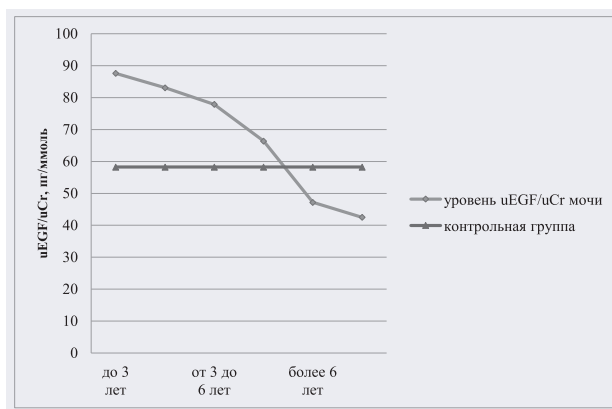


Рис. 1. Динамика уровня uEGF/uCr у больных с рецидивами пиелонефрита 2 раза в год и чаще в зависимости от длительности заболевания

реляционная связь с уровнем TGF- β_1 ($r=0,44$; $p<0,05$) в сыворотке крови.

Выявлены различия уровня EGF в сыворотке крови и моче в зависимости от характера течения хронического пиелонефрита. У пациентов, имеющих латентное течение, уровень EGF в сыворотке крови составлял $112,31 \pm 7,03$ пг/мл и uEGF/uCr мочи — $44,0 \pm 2,08$ пг/ммоль, с отличием от контрольной группы $p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно. Полученные результаты были значимо ($p<0,05$) ниже, чем соответствующие показатели у больных с рецидивирующим течением. Частота встречаемости значений, статистически отличных от контрольных, существенно превалировала над частотой встречаемости нормальных показателей в случае uEGF/uCr мочи у пациентов с латентным течением пиелонефрита ($p<0,05$).

У этой же категории больных зафиксирован достаточно низкий по отношению к контролю уровень интерлейкинов сыворотки крови (рис. 2): $6,41 \pm 0,73$ пг/мл для провоспалительного IL-12 ($p<0,05$), $0,81 \pm 0,12$ пг/мл для физиологического регулятора цитокинов IL-10 ($p<0,01$) и $0,39 \pm 0,11$ пг/мл для противовоспалительного IL-4 ($p<0,05$).

Значение EGF сыворотки крови пациентов с транзиторной гипо- или гипопозостенурией в анамнезе в период последнего обострения значимых отличий от нормы не имело, что свидетельствует об отсутствии общей реакции организма, в отличие от показателя uEGF/uCr мочи, составившего $42,79 \pm 3,79$ пг/ммоль, что достоверно ниже значения uEGF/uCr у здоровых

Таблица 2. Корреляционные связи уровня EGF в сыворотке крови и моче пациентов с хроническим пиелонефритом, имеющих длительность заболевания более 6 лет и рецидивы 2 раза в год и чаще

Биологическая среда	Коэффициент корреляции Спирмена	
	EGF и TGF- β_1 (n=14)	EGF и IGF-1 (n=14)
Кровь	-0,41; $p<0,05$	0,52; $p<0,01$
Моча	-0,66; $p<0,01$	0,83; $p<0,001$

детей ($p < 0,01$) и больных хроническим пиелонефритом с отсутствием парциальных нарушений почечных функций. Возможно, низкий уровень $uEGF/uCr$ является косвенным свидетельством тубулоинтерстициальных повреждений. При оценке показателей EGF у пациентов с нарушением парциальных функций почек и без них достоверная частота ($p < 0,05$) встречаемости значений, отличных от нормальных (10 или 90 процентильных границ условной нормы), была присуща только $uEGF/uCr$ мочи в группе больных, имеющих функциональные нарушения. Имела место обратная корреляция $uEGF/uCr$ с уровнем мочевого β_2 -микроглобулина ($r = -0,52$; $p < 0,01$), подтверждающая вышеуказанный тезис.

Обсуждение

Таким образом, истощение в системе регуляции пролиферативных процессов влияет на уровень EGF как сыворотки крови, так и мочи, что проявляется существенным его снижением в биологических средах у длительно болеющих и имеющих частые рецидивы хронического пиелонефрита детей, с одной стороны. С другой стороны, возможно, изначально невысокая продукция данного фактора роста у ряда пациентов может привести к хронизации микробно-воспалительного процесса, приобретающего в последующем часто рецидивирующий характер. Напротив, у пациентов, имеющих частые рецидивы пиелонефрита и длительность хронического воспалительного процесса менее 3 лет, уровень EGF был достоверно повышен и в сыворотке крови, и в моче, что указывает на активность его выработки пролиферирующим эпителием — свидетельство активности процессов, происходящих в ткани почек.

Насколько данный факт прогностически благоприятен — вопрос спорный. В свете исследований последних лет известно, что прогрессирующие повреждения почек приводят к устойчивой активации EGF/EGFR, кото-

рая необходима для репаративной реакции клеток почечных канальцев на начальном этапе, но в конечном счете приводит к активному фиброгенезу посредством механизмов, участвующих в активации почечных интерстициальных фибробластов, индукции тубулярной атрофии, перепроизводству воспалительных факторов и повреждению сосудов [11, 12]. Тубулоинтерстициальный фиброз опосредует прогрессирование почечных повреждений и считается важным предиктором утраты почечных функций. TGF- β_1 является одним из наиболее важных факторов роста, который способствует развитию тубулоинтерстициального фиброза, но механизмы происходящего четко не определены [13–15]. Еще К. Dell и соавт. предположили важное значение и установили патогенетическую роль соотношения EGF и TGF- β_1 в генезе тубулоинтерстициального повреждения и зафиксировали экспрессию этих факторов в клетках проксимальных канальцев [16, 17].

Настоящее исследование в зависимости от длительности микробно-воспалительного процесса выявило трансформацию взаимозависимости EGF и TGF- β_1 с прямо пропорциональной на обратно пропорциональную. Вероятно, в ответ на митогенный эффект EGF — стимуляцию пролиферации эпителиальных и эндотелиальных клеток, происходит активация процессов апоптоза, регулируемая TGF- β_1 . Однако в ответ на длительно и активно текущее воспаление процесс физиологической гибели клеток с подавлением деградации коллагена прогрессирует, что подтверждается достоверно высокими цифрами TGF- β_1 , а уровень EGF в исследуемых биологических средах снижается, что можно рассматривать как показатель ослабления ингибиции апоптоза. У этой же категории пациентов имел место достоверно сниженный уровень IGF-1, что согласуется с исследованиями В. Chertin и соавт., показавших на гистологических образцах почек детей с рефлюкс-нефропатиями выраженное подавление экспрессии EGF и IGF-1, имеющих сильную корреляционную связь с тяжестью тубулярного апоптоза в проксимальных канальцах по сравнению с контрольной группой, тогда как в здоровых почках отмечалась их выраженная экспрессия [4, 5].

Выявлены различия в зависимости от характера течения хронического пиелонефрита: у пациентов с латентным течением заболевания уровень EGF в крови и моче был сопоставим с показателями у детей, имевших частые рецидивы пиелонефрита или находившихся в состоянии неполной клинико-лабораторной ремиссии, даже при наличии невыраженного мочевого синдрома. Примечательно, что у данной категории пациентов помимо достоверного снижения уровня противовоспалительных IL-10 и IL-4 имело место значимое снижение уровня IL-12 — основного цитокина клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации полноценной противомикробной защиты. Это может быть связано с неспособностью организма пациента индуци-

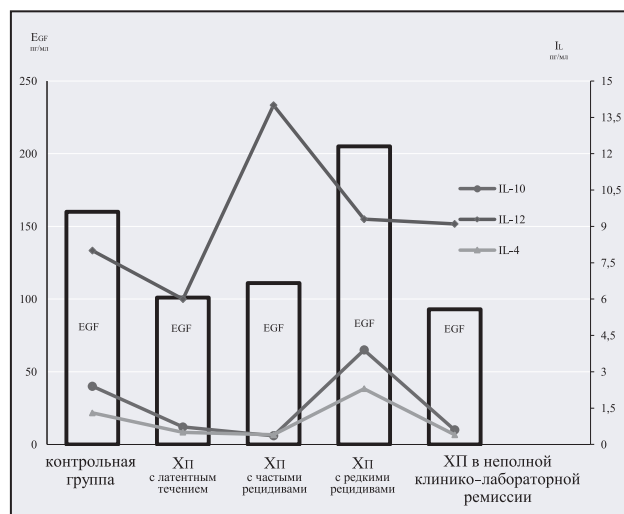


Рис. 2. Содержание цитокинов сыворотки крови в зависимости от характера течения хронического пиелонефрита.

ровать синтез изучаемых цитокинов или, напротив, с селективной ингибацией их синтеза, что позволяет возбудителям длительно персистировать в организме больного хроническим пиелонефритом, чревато истощением функциональных возможностей и риском развития иммунопатологических реакций. Данный факт объясним еще тем, что все дети с латентным течением заболевания имеют серьезную обструктивную уропатию: 4 (28,57%) — гидронефротическую трансформацию почек, 3 (21,43%) — пузырно-мочеточниковый рефлюкс, 3 (21,43%) — мочекаменную болезнь, 2 (14,29%) — кистозную дисплазию почек, 1 (7,14%) — гипоплазию почек, что подтверждает важную роль EGF, синтезируемого тубулярными элементами, в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения при рефлюкс-нефропатии [4, 5], кистозных дисплазиях [9, 10], гидронефрозе [7, 18]. Таким образом, даже в стадии латентного воспалительного процесса имеет место изменение уровня факторов роста и интерлейкинов в различных биологических средах, усугубляющееся нарушением уродинамики — кофактора истощения резервных возможностей паренхимы.

В представленном исследовании все дети на момент обследования имели нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации по формуле Schwartz, у них отсутствовали нарушения концентрационной функции почек, определяемой посредством анализа мочи по Зимницкому или пробой Рейзельмана. Однако в группе детей ($n=14$), имевших в анамнезе транзиторную гипо- или гипоизостенурию в период последнего обострения, наблюдался сниженный уровень EGF в моче при нормальных показателях в крови. Это свидетельствовало об отсутствии общей реакции организ-

ма при наличии активного тубулоинтерстициального процесса, подтверждением чего служили повышенные показатели β_2 -микроглобулина мочи — свидетельство нарушения тубулярных функций, как следствие структурного повреждения интерстиция.

У детей, находившихся в состоянии стойкой клинико-лабораторной ремиссии, имевших редкие обострения вне зависимости от длительности заболевания, не было установлено значимых отличий уровня EGF сыворотки крови и мочи от контрольных показателей.

Заключение

У детей с хроническим пиелонефритом в состоянии клинико-лабораторной ремиссии имеются особенности изменений уровня EGF в сыворотке крови и моче в зависимости от ряда факторов: длительности заболевания, его характера, проявляющегося различной частотой обострений, их активностью, функциональным состоянием почек, так как каждое новое обострение пиелонефрита расширяет зону поражения органа и активизирует процессы фиброгенеза. При неблагоприятном течении болезни, несмотря на состояние клинико-лабораторной ремиссии, документированной посредством традиционно принятого в нефроурологической практике клинико-лабораторного обследования, отмечены достоверно низкие показатели содержания EGF как в сыворотке крови, так и в моче, что может быть использовано для оценки общей реакции организма, локального тубулоинтерстициального статуса, прогнозирования длительности, интенсивности и эффективности терапии, а также в качестве маркера полноценности ремиссии и исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лауреаты Нобелевской премии. Энциклопедия. В 2 т. Пер. с англ. Под ред. Т. Уоссон. М: Прогресс 1992; 853. (Nobel Laureates. Encyclopaedia. In 2 v. Trans. with English. T. Wasson (ed.). Moscow: Progress, 1992; 853.)
2. Starushenko A., Palygin O., Platovskaya D.V., Pavlov T.S. Epidermal growth factor in the kidney and relationship to hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: 1: 12–20.
3. Zhelezova N.N., Wilson P.D., Starushenko A. Epidermal growth factor-mediated proliferation and sodium transport in normal and PKD epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 10: 1301–1313.
4. Chertin B., Farkas A., Puri P. Insulin-like growth factor-1 expression in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 4: 283–289.
5. Chertin B., Farkas A., Puri P. Epidermal growth factor and monocyte chemotactic peptide-1 expression in reflux nephropathy. *Eur Urol* 2003; 44: 1: 144–149.
6. Bartoli F., Gesualdo L., Niglio F. et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis is associated with higher tissue expression of monocyte chemotactic protein-1. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 5: 365–369.
7. Grandaliano G., Gesualdo L., Bartoli F. et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1: 182.
8. Врублевский С.Г. Прогноз и лечение гидронефроза у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2008; 42. (Vrublevskij S.G. Prognosis and treatment of hydronephrosis in children: Author. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 2008; 42.)
9. Врублевская Е.Н. Диагностика и тактика хирургического лечения кортикальных кистозных поражений почек у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2010; 39. (Vrublevskaja E.N. Diagnostics and the surgical treatment tactics cortical cystic lesions of the kidney in children: Author. dis. ... d-ra med. nauk. М 2010; 39.)
10. Врублевская Е.Н., Коварский С.Л., Врублевский С.Г. и др. Мультикистозная дисплазия почек (клиническая картина, диагностика, тактика лечения). *Вопр практ педиатр* 2010; 5: 3: 52–55. (Vrublevskaja E.N., Kovarskij S.L., Vrublevskij S.G. et al. Multicystic kidney dysplasia (clinical picture, diagnosis, treatment strategy). *Vopr prakt pediatr* 2010; 5: 3: 52–55.)
11. Tang J., Liu N., Tolbert E. et al. Sustained activation of EGFR triggers renal fibrogenesis after acute kidney injury. *Am J Pathol* 2013; 183: 1: 160–172.
12. Tang J., Liu N., Zhuang S. Role of epidermal growth factor receptor in acute and chronic kidney injury. *Kidney Int* 2013; 83: 5: 804–810.
13. Gewin L., Zent R. How does TGF- β mediate tubulointerstitial fibrosis? *Semin Nephrol* 2012; 32: 3: 228–235.

14. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 2: 199–210.
15. Honda E., Yoshida K., Munakata H. Transforming growth factor-beta upregulates the expression of integrin and related proteins in MRC-5 human myofibroblasts. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220: 4: 319–327.
16. Утц И.А., Захарова Н.Б., Костина М.Л. Современные аспекты межклеточных взаимодействий и их роль в генезе тубулоинтерстициальных нефропатий. *Саратовский научно-мед журн* 2007; 3: 3: 44–49. (Utc I.A., Zaharova N.B., Kostina M.L. Modern aspects of cell-cell interactions and their role in the genesis of tubulointerstitial nephropathy. *Saratovskij nauchno-med zhurn* 2007; 3: 3: 44–49.)
17. Dell K.M., Nemo R., Sweeney W.E.Jr. et al. A novel inhibitor of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme ameliorates polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60: 4: 1240–1248.
18. Grandaliano G., Gesualdo L., Bartoli F. et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1: 182–192.

Поступила 19.03.15

Дифференциальный диагноз эпилептогенных супратенториальных опухолей головного мозга у детей

В.С. Халилов, А.А. Холин, Н.А. Медведева, И.Г. Васильев, И.В. Рассказчикова, А.Н. Кисляков, Р.Р. Исмаилова, Н.Н. Заваденко

ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» ФМБА России; РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; Российская детская клиническая больница Минздрава РФ; ФГБУ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения Москвы

Differential diagnosis of the epileptogenic supratentorial brain tumors in children

V.S. Khalilov, A.A. Kholin, N.A. Medvedeva, I.G. Vasiliev, I.V. Rasskazchikova, A.N. Kislyakov, R.R. Ismailova, N.N. Zavadenko

Central Children's Clinical Hospital, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow

Среди обследованных 79 больных детского возраста с опухолями головного мозга супратенториальной локализации симптоматические формы эпилепсии были отмечены у 56 (70,9%) пациентов. Наиболее эпилептогенными опухолями явились: дизэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли (ДНЭО), диффузные астроцитомы и ганглиоглиомы. Во всех отмеченных нами случаях с ДНЭО и у 4 пациентов с ганглиоглиомами эпилептические приступы являлись дебютным, а в 6 из 8 случаев ДНЭО — единственным клиническим признаком опухоли. При нейровизуализации особенностями МРТ-картины ДНЭО, диффузной астроцитомы и ганглиоглиомы явились изо/гипоинтенсивный сигнал на T1 взвешенном изображении (ВИ) и варьирующий по интенсивности от неоднородного до ликворного сигнал в T2 и FLAIR ВИ. В случаях с ДНЭО и ганглиоглиомами отмечено отсутствие масс-эффекта и перифокального отека, склонность к локализации в темпороинсулярных регионах, частое сочетание с локальными нарушениями серо-белой дифференциации и атрофией. Во FLAIR ВИ наиболее четко прослеживалась так называемая «пенноподобная» (мультикистозная) структура с перикистозными изменениями. За время наблюдения не отмечено существенного изменения размеров выявленных ДНЭО и ганглиоглиом. При наличии диффузной астроцитомы с низкой степенью малигнизации рост образования замедлен, минимально выраженный перифокальный отек трудно отличить от опухолевой ткани. Отношение указанных опухолей к контрастному усилению неоднозначное. Наряду с ДНЭО (эпилептогенна в 100% случаев), наиболее частыми эпилептогенными опухолями были диффузная астроцитома (в 91,7%) и ганглиоглиома (в 80%).

Ключевые слова: опухоли головного мозга, симптоматическая фокальная эпилепсия, нейровизуализация.

Fifty-six out of 79 pediatric patients with supratentorial brain tumors were noted to have symptomatic epilepsy. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNET), diffuse astrocytomas (DA), and gangliogliomas (GG) were the most epileptogenic tumors. Seizures were new-onset in all our noted cases of DNET and in 4 patients with GG and the only clinical tumor sign in 6 of 8 cases of DNET. The neuroimaging features of the MRI pattern of DNET, DA, and GG were an iso/hypointense signal on T1-weighted magnetic resonance images and a signal, the intensity of which varied from heterogeneous to cerebrospinal fluid, on T2-weighted FLAIR images. Cases of DNET and GG displayed no mass effect or perifocal edema, a trend towards location in the temporoinsular regions, and a frequent concurrence with local gray-white matter differentiation disorders and atrophy. The FLAIR images clearly showed the so-called foam-like (multicystic) structure with pericystic changes. No significant change in the dimensions of the identified DNET and GG was observed during the follow up period. In low-grade DA, tumor growth was reduced and it is difficult to differentiate minimal perifocal edema from tumor-like tissue. The sensitivity of these tumors to contrast enhancement is ambiguous. Along with DNET (that was epileptogenic in 100% of cases), DA (91,7%) and GG (80%) were the most common epileptogenic brain tumors.

Key words: brain tumors, symptomatic focal epilepsy, neuroimaging.

Опухоли головного мозга относятся к сложным и тяжело поддающимся лечению заболеваниям, при этом существуют значительные различия в клинической картине, симптомах и течении патологического процесса у детей младшего возраста по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми [1, 2]. Суще-

ствует ряд опухолей, которые встречаются исключительно в детском возрасте и обладают специфическими клиническими симптомами и неоднозначной картиной при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2, 3]. Большое внимание уделяется как можно более раннему выявлению этой патологии, так

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:103–112

Адрес для корреспонденции: Халилов Варис Садрудинович — к.м.н., зав. отделением МРТ Центральной детской клинической больницы ФМБА России
Медведева Наталья Александровна — врач-рентгенолог того же отделения
115409 Москва, ул. Москворечье, д. 20

Холин Алексей Александрович — д.м.н., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Исмаилова Румина Расимовна — асп. той же каф.

Заваденко Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. той же каф.
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Васильев Игорь Германович — врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Российской детской клинической больницы

Рассказчикова Ирина Васильевна — врач-невролог того же отделения
117997 Москва, Ленинский проспект, д. 117

Кисляков Алексей Николаевич — зав. отделением патологической анатомии Морозовской детской городской клинической больницы
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

как лечение пациентов детского возраста осложняется физиологической незрелостью (в том числе нервной системы), возрастными особенностями мозга и часто бессимптомным течением до поздних стадий процесса [1, 4, 5]. Критерии типичной МРТ-картины при опухолях широко известны; как правило, они специфические: симптом «+ткань», перифокальный отек различной степени выраженности и масс-эффект, сигнальные характеристики в режимах T2, T1 и FLAIR, а также особенности контрастного усиления позволяют предположить наличие новообразования головного мозга [3, 6, 7]. В детском возрасте наиболее проблемными с точки зрения визуализации и дифференциального диагноза считаются образования, не имеющие типичных для опухоли клинической картины и МРТ-критериев, способные имитировать как другие объемные образования, так и различные патологические состояния в тканях головного мозга [3, 6, 8, 9]. Также затрудняет визуализацию этих внутримозговых субстратов неоднозначное отношение к контрастному усилению [3].

Считается, что незрелый мозг отличается от мозга взрослого человека предрасположенностью к ранней манифестации эпилептических приступов, и иногда они являются первым, а в некоторых случаях и единственным клиническим симптомом наличия объемного образования [2, 4].

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 79 пациентов (45 мальчиков и 34 девочки) с опухолями головного мозга супратенториальной локализации. Возраст детей к началу наблюдения составил от 5 мес до 17 лет (средний возраст $9,6 \pm 5,3$ года). Дети проходили обследование и лечение на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ и в отделениях нейрохирургии и психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы (РДКБ) в 2006–2014 гг. с последующим ка-тамнезом от 1 года до 7 лет.

МРТ выполнялась на аппарате GE Signa infinity 1,5 T до операции, после операции и с последующим динамическим контролем через каждые 6 мес. Стандартное исследование проводилось с толщиной среза 4 или 5 мм (в зависимости от размеров головы) и шагом 2 мм, матрицей изображения 512×512 пикселей и включало в себя режимы визуализации T1 и T2 взвешенное SE, FSE, FLAIR, DW и GRE T2. МРТ с высоким разрешением (МРТ ВР) проводилась с толщиной среза 1,7 мм при шаге 0,1 мм, с применением специального гиппокампа-льного позиционирования срезов. Анестезиологическое пособие выполняли с применением методики седации севофлураном. Наркозный аппарат Aestiva-5, мониторинг проводился на аппарате Datex-Ochmeda 5/S. Использовалось внутрисосудистое контрастное усиление полумолярным (гадо-

пентенат димеглюмина) и одномолярным (гадобу-трол) препаратом.

Хирургические операции пациентам выполнялись в РДКБ, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и клинике Behandlungszentrum Vogtareuth (Фогтаройт, Бавария). Гистологические образцы были фиксированы в забуференном формалине, залиты в парафиновые блоки, из которых были изготовлены срезы толщиной 3 мкм. Проводили рутинную окраску гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимическое исследование с антителами к глиальному фибриллярному белку, синаптофизину, белку нейрофиламентов, виментину, CD34, маркеру пролиферативной активности Ki-67, общему цитокератину. Диагнозы формулировали в соответствии с действующей классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (IARC, Lyon, 2007).

Результаты

В 77 (97,3%) из 79 случаев наличие опухоли было подтверждено МРТ и компьютерной томографией (КТ). МРТ ВР применялась в 13 случаях, когда рутинное исследование не выявило структурных изменений регионов головного мозга, коррелирующих с фокальными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) или когда картина, полученная при рутинном исследовании, не давала ясности о происхождении изменений. В пяти случаях с помощью МРТ ВР удалось выявить, а потом и гистологически подтвердить наличие «двойной» патологии: в 3 случаях сочетание фокальной кортикальной дисплазии 1-го типа с дизэмбриопластическими нейроэпителиальными опухолями (ДНЭО) и по одному случаю сочетаний ДНЭО и ганглиоглиомы и диффузной астроцитомы с мезиальным темпоральным склерозом (рис. 1). МР-характеристики большинства опухолей заключались в наличии зон патологического сигнала, имеющего гипо- или гиперинтенсивные характеристики на T1, T2 и FLAIR взвешенном изображении (ВИ), с или без четкого ограничения от мозговой ткани, наличием перифокального отека и масс-эффекта в 52 случаях. Накопление контрастного препарата зарегистрировано в 49 случаях, у 9 пациентов было отмечено интенсивное накопление контрастного агента опухолевым субстратом (узловой тип), в 7 случаях наблюдалось глубокое кольцевидное накопление, в 3 — по типу некротического кольцевидного, в 6 — точечное (мелкоочаговое) накопление, в остальных 24 случаях — кистозно-узловое (рис. 2). Также следует отметить, что в 9 случаях использования одномолярного препарата (гадобу-трола) отмечалось контрастное усиление различной степени интенсивности ранее контрастнегативных объемных образований. В 23 случаях из 26 субтотальных резекций опухолевого субстрата постоперационная МРТ выявила признаки остаточной опухоли, в 7 случаях отсроченные динамические МРТ выявили продолженный рост. Гистологические вариан-

ты опухолей, выявленных при исследовании, были объединены в группы, согласно классификации ВОЗ 2007 г. (табл. 1).

Согласно полученным данным в количественном и процентном соотношении наиболее эпилептогенными опухолями в исследуемой группе ($n=79$) явились: ДНЭО, которые сопровождалась симптоматической эпилепсией в 100% случаев, диффузная астроцитомы — в 91,7% и ганглиоглиомы — в 80% случаев. При визуализации этих опухолей довольно часто возникали трудности в трактовке полученных МР-изображений, потребовавшие проведения дифференциального ряда, продолжительного дополнительного динамического наблюдения и в конечном итоге биопсии. Основные МР-особенности гистопатологически подтвержденных ДНЭО, диффузной астроцитомы и ганглиоглиомы, их локализация и отношение к контрастному усилению приведены в табл. 2. В статье представлены случаи, потребовавшие долгого динамического наблюдения и сочетания различных методов диагностики для постановки дифференциального диагноза между опухолевым процессом и другими патологическими состояниями головного мозга.

Клинический случай. Пациентка С., 8 лет, поступила с предварительным диагнозом «Последствия перенесенной нейроинфекции неясной этиологии. Симптоматическая височная эпилепсия» (рис. 3). В 2,5 года появились расходящееся косоглазие, стереотипные движения в виде раскачивания туловища и сосания большого пальца. В 3 года отмечено появление парциальных приступов с вторичной генерализацией

(в виде поворота головы влево с последующей утратой сознания около 20 с). По данным МРТ, заподозрено объемное образование в правой гемисфере. После консилиума, учитывая отсутствие динамических изменений субстрата и контрастного усиления, заподозрен лейкоэнцефалит. Проведена люмбальная пункция: белок 0,048 г/л, цитоз $2/3$. Не найдены ДНК герпесвируса и цитомегаловируса в ликворе. Повышен титр антител к вирусу кори 1:160. На фоне гормональной терапии положительного эффекта не наблюдалось. В 3 года 9 мес появились нарушение походки, речи, снижение памяти и учащение приступов. В 4 года стали отмечаться атонически-астатические приступы и генерализованные вздрагивания во сне, до 10 эпизодов за сутки. МРТ в динамике: без существенных изменений. Неоднократно находилась на обследовании и лечении в отделении нейрохирургии и психоневрологии №2 РДКБ, дифференциальный диагноз проводился между хроническим течением лейкоэнцефалита (псевдотуморозной формой) и опухолевым процессом. Для уточнения диагноза было решено провести парциальную резекцию височной доли правого полушария головного мозга ($1/2$), биопсию с использованием микронейрохирургической техники и операционного микроскопа (рис. 3, в).

Гистологический диагноз ДНЭО был верифицирован в НИИ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко и в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр гематологии онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева». В постоперационном периоде развился эпилептический статус фокальных моторных при-

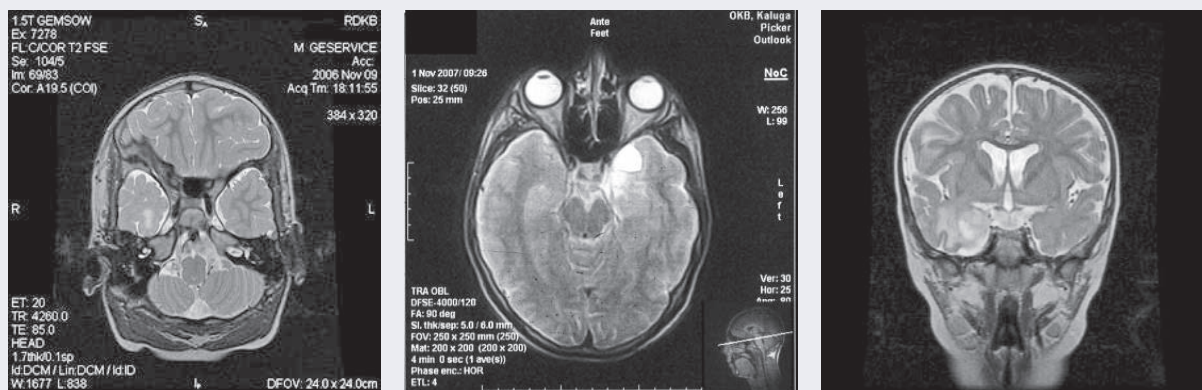


Рис. 1. «Двойная» патология.

а — МРТ больной Д., 6 лет. ДНЭО + фокальная кортикальная дисплазия I типа полюса правой височной доли. Симптоматическая эпилепсия. МРТ ВР (специальное гиппокампальное позиционирование срезов). Очаговое изменение сигнала в Т2 ВИ, утолщение извилин, нарушение серо-белой дифференциации полюса височной доли и его локальная атрофия. Перифокального отека нет, контрастное усиление отсутствует. Диагноз при поступлении: последствия резидуального гипоксически-ишемического поражения (перивентрикулярная лейкопатия) вещества головного мозга;

б — МРТ больной М., 5 лет. Симптоматическая эпилепсия. Образование переднего полюса левой височной доли ДНЭО + ганглиоглиомы, кистозно-солидный вариант образования с наличием основной кисты, перикистозной зоны усиления МР-сигнала и локальной атрофии;

в — МРТ больного Ш., 3 года. Симптоматическая эпилепсия. Образование переднего полюса правой височной доли ДНЭО + фокальная кортикальная дисплазия I типа. Визуализируется кистозная полость с зоной перифокального измененного МР-сигнала, локальная атрофия гиппокампа и нарушение серо-белой дифференциации. Во всех трех случаях отсутствуют типичные для опухолей масс-эффект, перифокальный отек, контрастное усиление и прогредийный рост.

Таблица 1. Гистологические характеристики опухолей и их эпилептогенность в наблюдаемой группе

Опухоли ЦНС	Эпилепсия	Без эпилепсии	p
Глиальные	26	7	<0,05
Эпендимарные	4	2	>0,5
Нейронально-глиальные	20	4	<0,05
Сосудистого сплетения	2	5	<0,5
Эмбриональные	1	0	>0,5
Менингиоэпителиальные	3	0	>0,5
Селлярной области	0	4	<0,01
Пинеальной области	0	1	<0,5
Всего...	56	23	

Таблица 2. Основные МР-характеристики эпилептогенных новообразований головного мозга по данным нейровизуализации в исследуемой группе

Вид опухоли	Число	Эпилепсия	Локализация опухоли	Сигнальные характеристики	Структура опухоли	Контрастное усиление (тип)	Масс-эффект / Перифокальный отек
ДНЭО	8	8	Правая височная доля – 4 Левая височная доля – 2 Правый теменно-затылочный регион – 1 Правая затылочная доля – 1	Гипоинтенсивные в T1 ВИ, гиперинтенсивные/умеренно неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Мелкокистозная – 2 Кистозно-сольдидная – 4 Узловая – 2	4 случая: мелкокочаговый-точечный – 2; кистозно-сольдидный – 2	Незначительный в 1 случае Перифокальный отек – нет
Диффузная астроцитома	12	11	Теменная доля – 4 Лобная доля – 3 Височная – 2 Теменно-затылочный регион – 2 Задневисочно-теменной регион – 1	Гипо/изоинтенсивные в T1 ВИ, гиперинтенсивные/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Кистозно-сольдидная – 3 Мелкокистозная – 1 Узловая – 8	7 случаев: кистозно-сольдидный тип – 3; узловой – 1; мелкокочаговый-точечный – 3	Масс-эффект разной степени выраженности – 8 случаев Перифокальный отек разной степени выраженности – 11 случаев
Ганглиоглиома	11	9	Теменная доля – 3 Лобная доля – 2 Височная доля – 3 Теменно-височный регион – 2 Правая затылочная доля – 1	Гипоинтенсивные в T1 ВИ, гиперинтенсивные/умеренно неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Кистозно-сольдидная – 4 Мелкокистозная – 1 Узловая – 6	3 случая: узловой – 1; мелкокочаговый-точечный – 2; кистозно-сольдидная – 1	Масс-эффект отсутствует Перифокальный отек – 1 случай

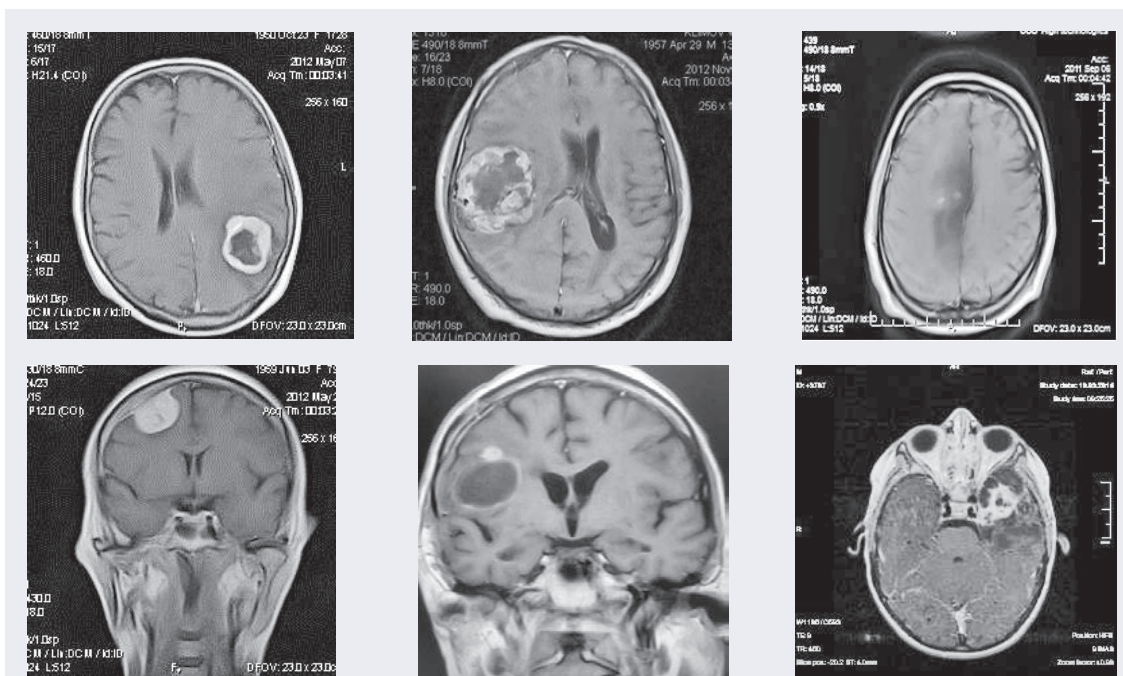


Рис. 2. Типы контрастного усиления.

- а** — образование теменно-затылочного региона слева — тип «глубокого кольцевидного» контрастного усиления — гистологический диагноз глиомы; **б** — образование теменно-височного региона справа — контрастное усиление оп типу «некротического кольца» — гистологический диагноз глиобластомы; **в** — образование лобно-теменного региона справа — «мелкоочагово-точечное» контрастное усиление — диффузная астроцитома Gr II–III (контрастное усиление обусловлено трансформацией диффузной астроцитомы Gr II в злокачественную форму, при предыдущем исследовании давностью 6 мес, накопления контрастного агента не выявлено); **г** — образование лобно-теменного региона справа — «узловой» тип контрастного усиления — гистологический диагноз менингиомы; **д** — образование теменно-височного региона справа — наиболее часто встречающийся в нашем исследовании тип контрастного усиления — «кистозно-узловой»; **е** — образование левой височной доли — редкий, «мультикистозный» вариант «кистозно-узлового» типа накопления контрастного агента — гистологический диагноз ганглиоглиомы.

ступов. Купирован введением конвулекса 1000 мг внутривенно болюсно. На ЭЭГ отмечалась продолженная электроклиническая икतालная активность статусного характера.

В последующем в терапию введен топамакс 25 мг в сутки. Неврологический статус в послеоперационном периоде: расходящееся косоглазие с двух сторон. Недоведение глазных яблок кнутри. Слабость конвергенции с двух сторон. Сглаженность левой носогубной складки. Девиация языка вправо. Иногда поперхивается при еде. Плоточные и небные рефлексы снижены. Дизартрия. Левосторонний гемипарез. Сухожильные рефлексы вызываются, больше слева. Мышечная сила снижена в левых конечностях. Симптом Бабинского с двух сторон. Позднее на фоне антиконвульсантной терапии отмечалось выраженное уменьшение частоты и длительности приступов. Послеоперационный катамнез составляет на момент написания статьи 5 лет. Приступы атонически-астатические и генерализованные вздрагивания во сне до 5 эпизодов в день; исход хирургического лечения — Engel class III.

ДНЭО были диагностированы у 8 пациентов (4 мальчика и 4 девочки). За время катамнеза проведено не менее трех динамических МРТ исследований, которые не отмечали существенных изменений размеров и конфигурации выявленных опухолей. Ниже продемонстрированы наиболее трудные случаи дифференциального диагноза ДНЭО и других патологических изменений вещества мозга. У трех пациентов было зафиксировано расхождение диагноза, в первом случае дифференциальный ряд проводился между хроническим течением лейкоэнцефалита (псевдотуморозной формой) и опухолевым процессом (см. рис. 3), во втором случае — с последствиями регионарной дисциркуляции в субкортикальных отделах правой затылочной доли (рис. 4).

У третьего пациента диагноз долгое время трактовался как последствия резидуального гипоксически-ишемического поражения (см. рис. 1, а). Образование было минимальных размеров и входило в структуру зон перивентрикулярной лейкопатии. При гистологической верификации был поставлен диагноз ДНЭО

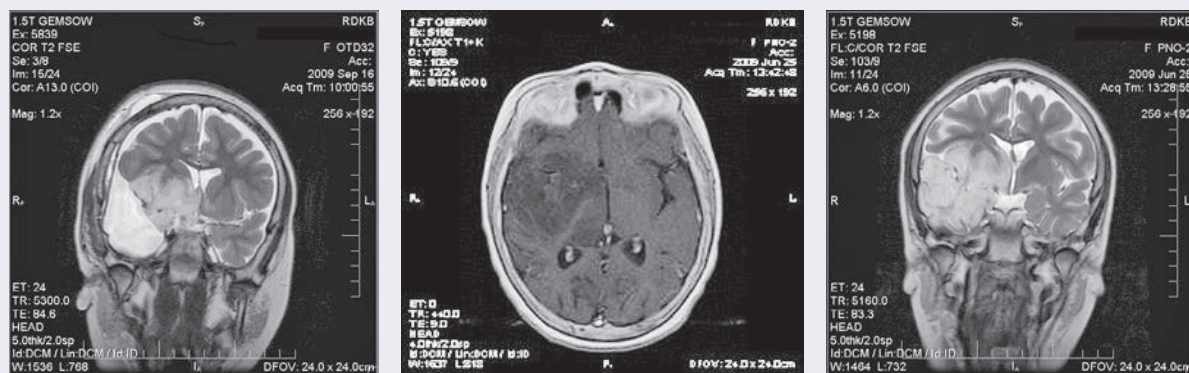


Рис. 3. МРТ больной С., 8 лет. ДНЭО.

а — Т2 ВИ. Отмечается обширная зона патологического сигнала охватывающая правую височную долю, вовлекающая подкорковые узлы, таламус, ножку мозга и мост справа. Также отмечаются перивентрикулярные очаги повышенной интенсивности в Т2 ВИ в белом веществе вокруг задних рогов боковых желудочков в теменно-затылочных областях, легкое смещение срединных структур на 2–3 мм влево;

б — Т1 ВИ с внутривенным введением контрастного препарата — контрастного усиления вышеописанными изменениями не наблюдается. Диагноз при поступлении: последствия перенесенной нейроинфекции неясной этиологии; в — на постоперационной МР-томограмме определяется постоперационная киста в области правого гиппокампа и наличие остаточной опухоли в правой височной доле с вовлечением в процесс подкорковых структур.

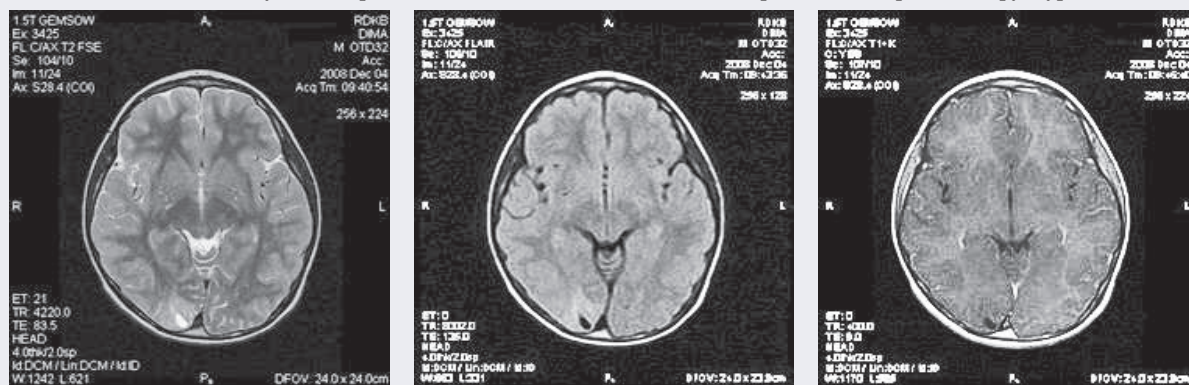


Рис. 4. МРТ больного М., 7 лет. ДНЭО субкортикальных отделов правой затылочной доли. Симптоматическая эпилепсия.

На представленных МР-изображениях в Т2 (а), FLAIR ВИ (б) определяется небольших размеров опухоль, имеющая кистозный компонент и умеренно гиперинтенсивный сигнал в Т2 и FLAIR ВИ от перикистозной ткани, в субкортикальных отделах правой затылочной доли с вовлечением кортикальной пластинки. Масс-эффект отсутствует, перифокального отека нет. Контрастное усиление в режиме Т1 ВИ (в) не выявило патологического накопления. Диагноз при поступлении: кистозно-глиозная трансформация в правой затылочной доле, последствия регионарной дисциркуляции в бассейне правой задней мозговой артерии.

в сочетании с фокальной кортикальной дисплазией 1-го типа. Во всех случаях отмечена задержка психомоторного развития, дебютным и ведущим симптомом наличия опухоли были фармакорезистентные, прогрессирующие эпилептические приступы.

Диффузные астроцитомы были диагностированы у 12 пациентов (6 мальчиков и 6 девочек). В тех случаях, когда отсутствовало контрастное усиление, структуру опухоли было достаточно сложно дифференцировать от перифокального отека и мозговой ткани (рис. 5, а, б). При динамическом наблюдении в 6 случаях было отмечено увеличение размеров опухоли. Три опухоли, описанные сначала как контрастнегативные, за время наблюдения начали в различной степени копить контрастный препарат. Наи-

более значимый в диагностическом плане случай представлен ниже (см. рис. 5).

Клинический случай. Больной М., 12 лет. Ребенок наблюдался в ДКБ по месту жительства с диагнозом «Симптоматическая височная эпилепсия. Фармакорезистентная форма». В возрасте 3,5 лет впервые возникли приступы в виде тонического напряжения конечностей, приведения правой верхней конечности к туловищу, адверсии головы и глаз вправо, клонических сокращений правой половины лица, длительностью 1–3 мин. В неврологическом статусе permanently отмечались общемозговые симптомы (как правило, в межприступный период) и слабость в левой руке. Наблюдалась слабая реакция на подбор антиэпилептической терапии и постепенное

увеличение частоты приступов. В связи с наличием четкого фокального очага на ЭЭГ в медиобазальных отделах левой височной доли регулярно по месту жительства проходил МРТ-исследование головного мозга с контрастным усилением, заключение: патологических изменений вещества головного мозга не выявлено. Позже, в возрасте 8 лет, после консультации снимков в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко было отмечено изменение сигнала в T2 и FLAIR ВИ в медиобазальных отделах левой височной доли. На основании результатов МРТ ВР, выполненной для подтверждения данного предположения, дифференциальный диагноз проводился между опухолевым процессом (ДНЭО, ганглиоглиома) и мезиальным темпоральным склерозом. В возрасте 11 лет появились большие генерализованные приступы с потерей сознания. В динамике проведена МРТ головного мозга — выявлено увеличение размеров патологической зоны. Ввиду прогрессии приступной активности, минимальных изменений размеров ранее выявленного субстрата в левой височной доле и четкой корреляции изменений на ЭЭГ с МР-картиной было решено провести хирургическое вмешательство — субтотальное удаление опухоли, частичную резекцию височной доли с использованием интраоперационной кортикографии (см. рис 4, в). Гистологический диагноз пилоидная астроцитомы Gr 1. В постоперационном неврологическом статусе отмечалось нарушение пронации в правой кисти. На настоящее время послеоперационный катамнез составляет 5 лет. Отмена антиэпилептических препаратов 2 года назад. Приступов не отмечается — исход хирургического лечения Engel class I.

Кроме того, в ходе работы было диагностировано 11 ганглиоглиом, в том числе у 8 мальчиков и 3 девочек. Как и в случаях с ДНЭО, они отличались стертой клинической картиной, в которой преобладали фармакорезистентные эпилептические приступы и задержка психоречевого развития. Следует отметить 4 случая, потребовавших долгого динамического наблюдения для постановки окончательного диагноза опухоли. Дифференциальный диагноз проводился между опухолевым процессом и кистозно-глиозной трансформацией вещества мозга как следствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

Клинический случай. Больная К.М., 14 лет, диагноз: «Ганглиоастроцитомы теменно-затылочной области справа. Симптоматическая эпилепсия». Поступила с жалобами на периодические эпилептические приступы, сопровождающиеся кратковременной потерей сознания. В возрасте 12 лет впервые отмечены два эпизода кратковременной потери сознания. В дальнейшем, в течение года, — генерализованные тонические приступы, что побудило обратиться в неврологическое отделение областной ДКБ. От-

мечались приступы: изолированные «синкоподобные» приступы потери сознания с оседанием; редкие вторично-генерализованные тонические приступы; эпилептическое вертиго (приступы головокружений) — частотой от 1 раз в неделю до 2 раз в сутки. При проведении МРТ выявлено объемное образование теменно-затылочного региона справа. Назначена противосудорожная терапия — без существенного эффекта. Через месяц проведена повторная МРТ с контрастным усилением, не выявившая изменений. Была рекомендована МР-ангиография, которая не выявила наличия артериовенозной мальформации. При неоднократном дооперационном динамическом МР-контроле изменений не выявлено, контрастного усиления не отмечалось. Дифференциальный диагноз проводился с зоной кистозно-глиозной трансформации после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

В неврологическом статусе: в сознании, контактна. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Лицо симметрично. Подвижность глазных яблок полная. Зрачки равные. Корнеальные рефлексы не снижены. Глоточный рефлекс снижен. Мышечный тонус и сила не изменены. Сухожильные рефлексы симметричны. Координаторные пробы выполняет уверенно. Учитывая прогрессию частоты и тяжести эпилептических приступов, четкую корреляцию данных ЭЭГ с результатами МРТ, решено было провести хирургическое вмешательство. Проведена фокальная резекция измененной коры теменно-затылочной локализации справа (рис. 6). Зона резекции опухолевого субстрата и эпилептогенной перитуморальной ткани корректировалась по ходу резекции с помощью электрокортикограммы. Гистологический диагноз — ганглиоастроцитомы. В постоперационном неврологическом статусе без особенностей.

После операции на фоне приема антиэпилептических препаратов не отмечается специфических ощущений вертиго, а также других типов эпилептических приступов. Послеоперационный катамнез составляет 7 лет. Отмена антиэпилептических препаратов 5 лет назад. Приступов не отмечается; исход хирургического лечения — Engel class I.

Обсуждение

Как уже сообщалось выше, достоверными статистическими значениями эпилептогенности обладали новообразования глиального (в частности, диффузная астроцитомы) и нейронально-глиального (ДНЭО и ганглиоглиомы) рядов. Также эти опухоли привлекали наибольшее внимание в плане визуализации и проведения дифференциального диагноза.

Диффузная астроцитомы растут инфильтративно или сочетает инфильтративный рост с экспансивным. При диффузном росте характерно вовлечение в процесс как белого, так и серого вещества головного мозга, что проявляется стертой границей

между этими структурами и увеличением извилин (см. рис. 5) [5, 6]. Считается, что для астроцитом Gr I, II не характерен массивный перифокальный отек, хотя однозначно дифференцировать перифокальный отек от опухоли не представляется возможным из-за практически одинаковых сигнальных характеристик и отсутствия плотной капсулы (см. рис. 5) [3, 6, 7]. Эти опухоли могут поражать несколько долей мозга одновременно, что обусловлено их медленным и, зачастую, бессимптомным ростом до поздних стадий развития процесса [1, 5–7]. Как правило, диффузные астроцитомы контрастнегативны, но при долгом наблюдении, быстром прогрессивном росте отмечено присоединение контрастного усиления разных типов, от диффузного мелкоочаго-

вого до кистозно-сблюдного [3, 5, 6]. Возможно развитие масс-эффекта, реализованное в виде смещения окружающих структур и сужения близлежащих субарахноидальных пространств. По данным В.Н. Корниенко и соавт. [6], до 10–12% всех диффузных астроцитом могут демонстрировать атипичную картину на МР-томограмме — наличие кистозного компонента и иметь интенсивное или очаговое контрастное усиление. При позднем выявлении опухоли в некоторых случаях процесс может тотально поражать одно полушарие с вовлечением контралатерального [5, 6]. Надо заметить, что инфильтративный рост может приводить к распространению процесса за пределы видимых изменений на МР-томограмме, что затрудняет определение четких



Рис. 5. МРТ больного М., 12 лет. Диффузная астроцитома медиальных отделов левой височной доли.

Визуализируется слаборазличимая зона повышенного сигнала в Т2 ВИ (б) с нечеткими, неровными контурами, без убедительного отграничения от ткани мозга. В режиме Т1 ВИ (а) выявленные изменения интакты. Отсутствуют перифокальный отек, минимально выражен масс-эффект (компримирован височный рог гомолатерального желудочка), при контрастном усилении патологического накопления контрастного агента не выявлено, на постоперационных изображениях (в) отмечается реактивное накопление МРКС по границам постоперационных изменений. Диагноз при поступлении: мезиальный темпоральный склероз слева.

Здесь и на рис. 6: МРКС — магнитно-резонансное контрастное средство.

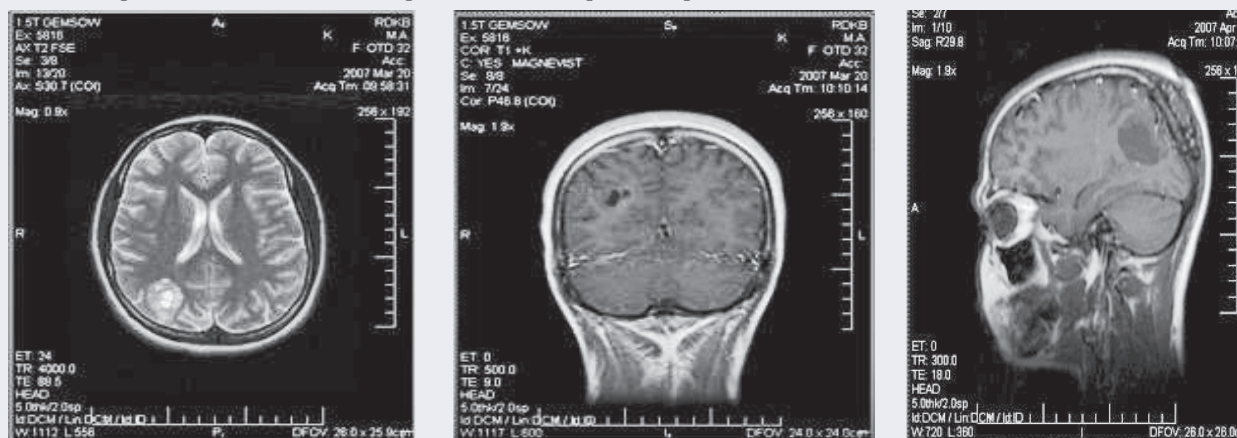


Рис. 6. МРТ больной К.М., 14 лет. Ганглиogliома теменно-затылочной области.

На серии МР-томограмме в режиме Т2 (а), Т1 ВИ с контрастированием (б) визуализируется сблюдное образование с мелкокистозными включениями (пеноподобная структура), в субкортикальных отделах теменно-затылочного региона справа с вовлечением кортикальной пластинки. перифокального отека и масс-эффекта нет. Рост в динамике не отмечается. При внутривенном введении МРКС (в) контрастное усиление патологической зоны не выявляется. На постоперационной МР-томограмме в режиме Т1 ВИ (в) визуализируется зона постоперационных изменений в правой теменно-затылочной области с наличием кистозной полости с реактивным, иррегулярным накоплением контрастного агента по границе постоперационных изменений и хирургического доступа.

границ опухоли при резекции [4, 7]. Сигнальные характеристики диффузной астроцитомы в типичных случаях представлены гиперинтенсивным, достаточно однородным МР-сигналом на T2 и FLAIR ВИ и гипо- или изоинтенсивным сигналом в T1 ВИ [3, 6, 7]. Высокий потенциал данного вида опухоли в возникновении эпилепсии отмечен в ряде международных исследований [1, 4, 6, 7].

Визуализационные характеристики ДНЭО и ганглиоглиом крайне нестабильны за исключением сигнальных характеристик, которые обычно имеют изо/гипоинтенсивный сигнал на T1 ВИ и варьирующий по интенсивности от умеренного до гиперинтенсивного сигнал в T2 и FLAIR ВИ (см. рис. 3, 4, 6). Как правило, в случаях с ганглиоглиомами и ДНЭО преобладает кистозно-сольдидный вариант строения (нередко так называемый «мультикистозный»), а размеры могут варьировать от нескольких сантиметров до гигантских мультилобарных [3, 6, 8, 9] (см. рис 3, а, б). Также в отличие от ряда церебральных опухолей практически отсутствует масс-эффект и перифокальный отек (рис. 3, 4, 6). В 30% случаев ДНЭО и до 50% ганглиоглиом могут иметь в структуре петрификаты [3, 6, 8, 10, 11]. Излюбленным местом локализации ДНЭО и ганглиоглиом можно считать височные и теменные доли мозга [3, 8, 11]. Довольно часто эти новообразования могут располагаться в конвекситальных отделах, вовлекая в процесс кортикальную пластинку. При этом могут наблюдаться случаи мимикрии резидуальных кист кортикальной пластинки, а преобладание кистозного компонента, в глубине которого можно не увидеть мелкого узла, и отсутствие роста, нивелирующего динамическую оценку, затрудняют дифференциальный диагноз [3, 8, 11, 12]. Зона поражения кортикальной пластинки, зачастую, напоминает утолщение коры или бывает представлена в форме узла – узловой компонент опухоли (см. рис. 1, 3) [12, 13].

Отношение ДНЭО и ганглиоглиом к контрастному усилению неоднозначное [2, 6, 11, 13]. В.Н. Корниенко и соавт. [6] утверждают, что до 30% всех ДНЭО и до 50% ганглиоглиом могут иметь контрастное усиление различной интенсивности и типов (см. рис. 2). На МР-ангиографии возможно обеднение или отсутствие сосудистого матрикса опухоли [3]. Надо отметить, что некоторые новообразования головного мозга могут копировать рентгенологические характеристики вышеуказанных образований, в большинстве случаев это олигодендроглиомы и астроцитомы Gr I, II [3, 14, 15]. При отсутствии роста и наличии кистозно-сольдидной структуры этих опухолей может отмечаться схожая МР-картина с последствиями нейроинфекции, посттравматической или постишемической трансформацией тка-

ней головного мозга [3, 6, 11]. Учитывая, что ДНЭО и ганглиоглиомы являются одной из наиболее частых причин симптоматической эпилепсии у пациентов детского возраста, при наличии неуклонного прогрессирования приступов рекомендуется исключать, прежде всего, вышеуказанные опухоли кортикального расположения [3, 16–18].

Выводы

Особенностями МР-визуализации эпилептогенных опухолей служат отсутствие существенных изменений размеров и конфигурации выявленных ДНЭО и ганглиоглиомы, масс-эффекта и перифокального отека. Так называемая «пеноподобная» структура, с наличием множественных микрокист в строении опухоли лучше всего визуализируется в режиме FLAIR ВИ и может встречаться как при ДНЭО, так и при ганглиоглиоме. Зона поражения кортикальной пластинки может быть представлена в форме узла (узловой компонент опухоли), локального утолщения коры или имитировать резидуальные кортикальные (арахноидальные) кисты.

Возможно сочетание ДНЭО, ганглиоглиомы и диффузной астроцитомы с различными патологическими состояниями головного мозга, так называемая «двойная» патология.

В случаях с диффузной астроцитомой прогрессию размеров образования очень трудно оценить без динамического контроля, она, как правило, замедленна, и рост образования обычно инфильтративный. Могут присутствовать масс-эффект и перифокальный отек различной степени выраженности. Отношение к контрастному усилению вышеуказанных опухолей неоднозначное, но предпочтительно увеличение дозировки магнитно-резонансного контрастного средства при проведении исследования.

В целом вышеописанные новообразования головного мозга могут копировать рентгенологические характеристики друг друга и некоторых патологических состояний, таких как последствия нейроинфекции, регионарные дисциркуляторные нарушения, посттравматические кистозно-глиозные трансформации.

Во всех наблюдавшихся случаях ДНЭО эпилептические приступы являлись дебютным, а в 5 случаях – единственным клиническим признаком опухоли. Наряду с ДНЭО, одними из наиболее частых причин возникновения симптоматической фокальной эпилепсии являются ганглиоглиома и диффузная астроцитома. Таким образом, при наличии фармакорезистентной эпилепсии, стабильных изменений МР-картины неясного генеза, четко коррелирующих с фокальными изменениями на ЭЭГ, в первую очередь, необходимо исключать вышеуказанные образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Breemen M.S., Wilms E.B., Vecht C.J. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421–430.
2. Roberto G., Alessandro C., Francesca F. et al. Epilepsy associated with supratentorial brain tumors under 3 years of life. *Epilepsy Res* 2009; 87: 184–189.
3. Алиханов А.А., Генералов В.О., Демушкина А.А., Перепелова Е.М., Шимановский Н.Л., Чадаев В.А. Визуализация эпилептогенных поражений головного мозга у детей. М: Видар 2009; 199–219. (Alikhanov A.A., Generalov V.O., Demushkina A.A., Perepelova E.M., Shimanovskiy N.L., Chadaev V.A. Visualization of the epileptogenic damages of a brain in children. Moscow: Vidar 2009; 199–219.)
4. Barcovich A.J., Kuzniecky R.I., Jackson G.D., Guerrini R., Dobyns W.B. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65: 1873–1887.
5. Van Veelen M.L., Avezaat C.J., Kros J.M. et al. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 581–587.
6. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Атлас. Издательство ИП «Андреева Т.М.» 2006; 455–599. (Kornienko V.N., Pronin I.N. Diagnostic neuroradiology. Atlas. IP «Andreeva T.M.» 2006; 455–599.)
7. Urbach H. MRI of long-term epilepsy-associated tumors. *Semin Ultrasound CT MRI* 2008; 29: 1: 40–46.
8. Luyken C., Blumcke I., Fimmers R. et al. Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer* 2004; 101: 146–155.
9. Villarejo F., Alvarez-Sastre C., Martinez-Quinones J. et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Revista de Neurologia* 1999; 29: 9: 810–814.
10. Fernandez C., Girard N., Paz Paredes F. et al. The usefulness of MRI in the diagnosis of disembryoplastic neuroepithelial tumor in children: a study of 14 cases. *AJNR* 2003; 24: 829–834.
11. Stanescu Cosson R., Varlet P., Beuvon F. et al. Disembryoplastic neuroepithelial tumors: CT, MR findings and imaging follow-up: a study of 53 cases. *J Neuroradiol* 2001; 28: 230–240.
12. Barcovich A.J. Congenital malformations of the brain and skull. In: A.J. Barcovich (ed.). *Pediatric neuroimaging 4th ed.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005; 291–439.
13. Takahashi A., Hong S.C., Seo D.W. et al. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplastic neuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery. *Surgical Neurology* 2005; 64: 5: 419–427.
14. Provenzale G.M., Mukundan S., Dewhirst M. The role of blood-brain permeability in brain tumors imaging and therapeutics. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 763–767.
15. Aronica E., Leenstra S., van Veelen C.W. et al. Glioneuronal tumors and medically intractable epilepsy: a clinical study with long-term follow-up of seizure outcome after surgery. *Epilepsy Res* 2001; 43: 179–191.
16. Ogiwara H., Nordli D.R., DiPatri A.J. et al. Pediatric epileptogenic gangliogliomas: seizure outcome and surgical results. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5: 3: 271–276.
17. Selch M. Gangliogliomas: experience with 3 patients and review of the literature. *Am J Clin Onc* 1998; 21: 557–564.
18. Morris H.H., Matkovic Z., Estes M.L. et al. Ganglioglioma and intractable epilepsy: clinical and neurophysiologic features and predictors of outcome after surgery. *Epilepsia* 1998; 39: 3: 307–313.

Поступила 26.06.15

Первые результаты функционирования Регистра больных туберозным склерозом

М.Ю. Дорофеева, Е.Д. Белоусова, А.М. Пивоварова, Б.А. Кобринский, М.А. Подольная, Л.И. Шагам, А.В. Полякова, Е.Н. Имянитов, Е.Ю. Захарова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ФГБУ «НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова» Минздрава России; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

The first results of tuberous sclerosis registry

M.Yu. Dorofeeva, E.D. Belousova, A.M. Pivovarova, B.A. Kobrinsky, M.A. Podolnaya, L.I. Shagam, A.V. Polyakova, E.N. Imyaninov, E.Yu. Zakharova

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; Research Center of Medical Genetics, Moscow

Целью создания и поддержания Регистра больных туберозным склерозом является сбор данных по клиническим проявлениям, медикаментозным и немедикаментозным вмешательствам и исходам заболевания. В регистр внесены данные 303 человек с этим диагнозом в возрасте от 4 мес до 28 лет, среди них лиц мужского пола – 156, женского пола – 147. Большинство пациентов – 102 (33,6%) из 303 проживают в Москве и Московской области. Семейная отягощенность по туберозному склерозу зафиксирована у 30 (9,9%) пациентов. Мутации гена *TSC1* обнаружены у 29 (38,6%) пациентов, гена *TSC2* – у 46 (61,4%). Ранее не описанные в мировой литературе мутации были выявлены в гене *TSC2* у 10 пациентов. Эпилепсия отмечалась у 86,8% (у 263 из 303), нарушения интеллектуального развития – у 39,3% (у 119 из 303), субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы – у 16,2% (у 49 из 303), туберы – у 61% (у 81 из 131), субэпендимальные узлы – у 65,7% (у 86 из 131), гипопигментные пятна – у 66,3% (у 201 из 303), ангиофибромы лица – у 29,4% (у 89 из 303), рабдомиомы сердца – у 44,2% (у 134 из 303), ангиомиолипомы почек – у 41,6% (у 126 из 303). У 68 (25,9%) из 262 пациентов, страдавших эпилепсией, отмечался синдром Веста, у 149 (56,9%) – симптоматическая фокальная эпилепсия. Эверолимус по поводу субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом получали 7 пациентов. Регистр демонстрирует позднюю диагностику туберозного склероза, ограниченность генетического тестирования, недостаточное внимание врачей по отношению к психиатрическим проявлениям заболевания.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, регистр, мониторинг, генетика, частота симптомов, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ангиомиолипомы почек.

The purpose of establishing and maintaining a tuberous sclerosis registry is to collect data on the clinical manifestations and outcomes of the disease, and drug and non-drug interventions. The registry includes data on 303 people (156 men and 147 women) aged 4 months to 28 years who are diagnosed as having this disease. Most patients are the residents of Moscow and its Region (102/303; 33,6%). Thirty (9,9%) of the 303 patients are registered to have a family history of tuberous sclerosis. *TSC1* and *TSC2* gene mutations are detected in 29 (38,6%) and 46 (61,4%) patients, respectively. The *TSC2* gene mutations previously undescribed in the world literature are found in 10 patients. There is epilepsy in 86,8% (263/303), intellectual developmental disorders in 39,3% (119/303), subependymal giant cell astrocytomas in 16,2% (49/303), tubers in 61% (81/131), subependymal nodules in 65,7% (86/131), hypopigmentation spots in 66,3% (201/303), facial angiofibromas in 29,4% (89/303), cardiac rhabdomyomas in 44,2% (134/303), and renal angiomyolipomas in 41,6% (126/303). West's syndrome is noted in 68 (25,9%) of the 262 epileptic patients; symptomatic focal epilepsy is seen in 149 (56,9%) patients. Seven patients took everolimus for subependymal giant cell astrocytomas. The registry demonstrates the late diagnosis of tuberous sclerosis, the limitation of genetic testing, and physicians' inadequate attention to the psychiatric manifestations of the disease.

Key words: children, tuberous sclerosis, registry, monitoring, genetics, frequency of symptoms, subependymal giant cell astrocytomas, renal angiomyolipomas.

Туберозный склероз входит в группу нейрокожных заболеваний (факоматозов), отличается широким спектром клинических проявлений и прогрессирующим течением, которое приводит к уменьшению продолжительности жизни и инвалидизации пациентов.

Частота туберозного склероза в популяции составляет 1:10 000 (у новорожденных – 1:6000). Расчетное число больных в Российской Федерации около 7000 человек, поэтому туберозный склероз относится к редким (орфанным) заболеваниям [1].

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:113–120

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Дорофеева Марина Юрьевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела

Кобринский Борис Аркадьевич – д.м.н., проф., рук. Научного центра новых информационных технологий того же учреждения, профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Подольная Марина Аркадьевна – ст.н.с. того же центра

Шагам Лев Иосифович – научный сотрудник НИЛ общей патологии того же института

Полякова Анастасия Васильевна – научный сотрудник лаборатории молекулярной и биохимической диагностики того же учреждения 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Имянитов Евгений Наумович – д.м.н., проф., руководитель отдела биологии опухолевого роста НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова

197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68

Захарова Екатерина Юрьевна – д.м.н., проф., рук. лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Туберозный склероз — аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание с высокой пенетрантностью и вариательной экспрессивностью. Приблизительно от 10 до 30% случаев болезни обусловлено мутациями в гене *TSC1* (туберозный склероз 1-го типа, OMIM #191100), который локализован на 9-й хромосоме в районе 9q34 и кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене *TSC2* (туберозный склероз 2-го типа, OMIM #613254), который локализован на 16-й хромосоме в районе 16p13 и кодирует белок туберин [1, 2].

Гены *TSC1* и *TSC2* в норме являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста. Белковые продукты этих генов, гамартин и туберин, образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) сигнальный каскад. Мутации в генах *TSC1* и *TSC2* ведут к потере их функции и связанной с мутациями патологической активации киназы mTOR. Киназа является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Поэтому при данном заболевании развиваются множественные доброкачественные опухоли (гамартомы) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы. Постепенно прогрессируя и увеличиваясь в размерах, они нарушают функции органов, иногда приводя к фатальным последствиям [1–3].

Несмотря на значительный прогресс в изучении туберозного склероза, до сих пор в его патогенезе и клинической симптоматике много «белых пятен». Недостаточно хорошо изучена возрастная динамика многочисленных неврологических и соматических симптомов, их вариательность, зависимость их частоты и степени тяжести от генетических проявлений, прогностическое значение [4]. Мало данных по редким симптомам туберозного склероза, коморбидным заболеваниям, особенностям течения эпилепсии. Представляют интерес и вероятные этнические особенности болезни (например, генетические отличия российской популяции), тактики ведения и лечения пациентов. Недостаточно данных по эффективности и переносимости медикаментозной терапии и немедикаментозного (в том числе хирургического) вмешательства. Не так давно в России был зарегистрирован препарат эверолимус, который эффективен в лечении гигантоклеточных астроцитом головного мозга и ангиомиолипом почек, ассоциированных с туберозным склерозом. Его появление делает актуальной проблему изучения длительной эффективности и переносимости эверолимуса вне рамок клинических испытаний в условиях клинической практики. В связи с этим необходим постоянный контроль изменений в состоянии больных туберозным склерозом. Обычно в этих случаях используются специализированные компьютеризиро-

ванные регистры. Системы такого типа применяются в разных странах, в том числе в России.

Цель создания Регистра больных туберозным склерозом — сбор и мониторинг данных по клиническим проявлениям, медикаментозным и немедикаментозным вмешательствам и исходам заболевания.

Задачи регистра:

- 1) оценить частоту, возраст проявления и возрастную динамику характерных симптомов туберозного склероза (кожных проявлений, эпилептических приступов, рабдомиом сердца, гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипом почек и др.);
- 2) выявить редкие симптомы туберозного склероза (лимфангиолейомиоматоз легких, аденома околощитовидных желез и др.) и оценить их частоту;
- 3) определить спектр и частоту коморбидных состояний и заболеваний;
- 4) установить характер медикаментозных и немедикаментозных вмешательств, их эффективность и переносимость, а также исходы терапии;
- 5) проанализировать результаты терапии эверолимусом гигантоклеточных астроцитом и ангиомиолипом почек.

Материал и методы

В регистр включаются пациенты (дети и взрослые), наблюдающиеся (амбулаторно или стационарно) в отделении психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Для включения в регистр диагноз туберозного склероза должен быть «несомненным». Несомненный диагноз туберозного склероза устанавливается на основании наличия двух первичных признаков или одного первичного и двух вторичных признаков заболевания, согласно критериям диагноза [2]. У отдельных пациентов, включенных в регистр, при нехватке клинических критериев имелось генетическое подтверждение диагноза (обнаружение патогенной мутации генов *TSC1* или *TSC2*). У всех пациентов исследовалась родословная, подавляющему большинству проводились необходимые лабораторные обследования — электроэнцефалограмма, эхокардиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, ультразвуковое исследование почек (при необходимости МРТ почек).

Дизайн Регистра больных туберозным склерозом. Программный комплекс «Регистр больных туберозным склерозом» реализован в двух вариантах: сетевой, при котором база данных расположена на сервере MS SQL 2008, и локальный, с сервером MSDE или SQL EXPRESS 2008, расположенным на персональном компьютере вместе с клиентской частью. При втором варианте предусмотрена возможность передачи и объединения данных с разных компьютеров. Клиентская часть программы реализована на языке программирования Visual Basic 6.0. База дан-

ных функционирует под управлением MS SQL Server 2008 и MSDE 2000. Программные процедуры и запросы серверной части реализованы на языке системы управления базами данных (СУБД) Transact-SQL. Регистр функционирует под операционными системами Windows XP, Windows 7.

Информация о пациентах хранится в таблицах базы данных. Поля главной таблицы содержат как постоянную, так и текущую (обновляемую) информацию. В этой таблице на каждого пациента имеется одна запись, которая хранит уникальный для каждого пациента персональный идентификатор. Для хранения архива наблюдений за динамикой симптомов (дневники наблюдений) в базе созданы таблицы, связанные с главной: динамика эпилептических приступов, динамика размеров гигантоклеточных астроцитов, динамика ангиофибром, динамика ангиомиолипом, динамика концентрации эверолимуса в крови. Каждая из этих таблиц содержит данные, полученные во время текущих осмотров больных. Записи в таблицах связаны с соответствующей записью в главной таблице по идентификационному индексу пациента. Целостность базы данных контролируется соответствующими программными процедурами. Кроме того, в базе имеются таблицы, содержащие справочную информацию (таблица с кодами и наименованиями регионов России и таблица симптомов). В клиентской части интерфейс пользователя реализован с помощью стандартных форм, позволяющих заносить новую информацию в базу данных, просматривать записи и редактировать информацию о каждом пациенте.

Программа снабжена справочной информацией и руководством пользователя. Более подробно с дизайном регистра можно ознакомиться в статье Б.А. Кобринского и соавт (2014) [5].

Генетические исследования. Попытка диагностического применения полимеразной цепной реакции в реальном времени с детекцией по конечной точке в российской популяции оказалась неудачной. Сотрудники НИЛ общей патологии провели исследование частоты выявления 18 точечных мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*, описанных в литературе как «ассоциированные с туберозным склерозом» (были выбраны наиболее часто встречающиеся по данным литературы мутации). Исследования проведены у 10 пациен-

тов и у 20 родителей. Указанные точечные мутации не были выявлены у обследованных индивидуумов, на основании чего было сделано заключение, что наличие данных мутаций не характерно для российской популяции больных. Данный факт был подтвержден секвенированием генов *TSC1* и *TSC2*. При таргетном секвенировании был выявлен ряд иных точечных мутаций, характерных, вероятно, именно для российской популяции пациентов. Поэтому в дальнейшем генетическая диагностика проводилась методом секвенирования генов *TSC1* и *TSC2*.

Ограничения в дизайне исследования. Данный регистр не является популяционным, т.е. не носит общероссийского характера. Регистр не позволяет оценить распространенность и заболеваемость туберозным склерозом в Российской Федерации. Соответственно полученные в нем данные можно будет только с оговоркой экстраполировать на всю российскую популяцию пациентов с туберозным склерозом.

Результаты

На момент написания статьи в регистр включены 303 пациента в возрасте от 4 мес до 28 лет, среди них лиц мужского пола — 156, женского пола — 147. Распределение пациентов по возрастным группам приведено в табл. 1.

Регион проживания пациентов. Данные о регионе проживания отсутствовали в 41 карте. В оставшихся 262 картах упомянуты 62 из 85 регионов России. Распределение числа пациентов по регионам проживания представлено в табл. 2.

Генетические данные. Семейная отягощенность по туберозному склерозу зафиксирована у 30 (9,9%) из 303 пациентов, что составляет. У 9 пациентов туберозным склерозом страдают сибсы, у 6 — сибсы и родители. Заболевание у матери зафиксировано в 12 случаях, у отца — в 12. У 3 пациентов были больны дедушки и у 3 — бабушки.

Методом таргетного секвенирования было обследовано 75 пациентов. Мутации гена *TSC1* были обнаружены у 29 (38,6%) пациентов, гена *TSC2* — у 46 (61,4%). Соотношение числа пациентов с мутациями в гене *TSC2* и числа пациентов с мутациями в гене *TSC1* составило 1,59:1. К сожалению, характер мутаций в соответствующем разделе регистра отражен далеко не у всех пациентов. Тем не менее, очевидно, что среди му-

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным группам (n=303)

Возрастная категория	Число пациентов	
	абс.	%
До 2 лет	16	5,3
От 2 до 6 лет	60	19,8
От 7 до 17 лет	148	48,8
18 лет и старше	79	26,1
Всего...	303	100

таций гена *TSC1* преобладали протяженные делеции, а среди мутаций гена *TSC2* — точечные миссенс- и нонсенс-мутации, связанные с заменой нуклеотида.

Ранее не описанные в мировой литературе мутации были выявлены только в гене *TSC2* у 10 пациентов; p.Glu234Term; p.Arg1369Trp; c.5217-5221delgtgga; c.5089insT; p.Glu1087Term; p.Gln1342Term; IVS9-1 G/C (приводит к исчезновению сайта сплайсинга); c.5142_5153del12; c.369insA; p.Ser1254Term.

Возраст установления диагноза является важным показателем, так как косвенно может свидетельствовать о своевременности диагностики. В регистре сведения о возрасте установления диагноза отсутствовали у 165 пациентов. Распределение больных по возрасту установления диагноза tuberозного склероза у 138 пациентов приведено на рисунке.

Клинические проявления. Частота основных клинических проявлений tuberозного склероза представлена в табл. 3.

Поражение нервной системы. Эпилепсия у наших пациентов отмечалась часто (в 86,8% случаев) и в большинстве случаев — 17 (66,8%) из 262 началась в возрасте до 2 лет. У 68 (25,9%) из 262 пациентов отмечался синдром Веста, у 149 (56,9%) — симптоматическая фокальная эпилепсия, у 45 пациентов в карте зафиксировано только наличие эпилепсии без четкой формулировки ее формы. Приступы на момент заполнения карты отсутствовали у большинства — у 204 (72,4%) пациентов, но у 75 (28,6%) из 262 зафиксировано наличие фармакорезистентности. Интеллектуальные нарушения были очевидными у 39,3% пациентов, но умственная отсталость была констатирована только у 22 (7,2%) из 303, причем тяжелой она была у 13. Речевые нарушения отмечались у 25 (8,3%), среди них общее недоразвитие речи — у 7 пациентов и дизартрия — у 5. Аутизм и черты аутизма были зафиксированы у 34 (11,2%), изменения поведения — у 42 (13,9%), в том числе синдром дефицита внимания/гиперактивности — у 16 (5,2%), агрессия — у 3 детей. Эпилепсия была существенным фактором риска (а возможно, и причиной) развития интеллектуальных

нарушений у детей. Нарушения интеллектуального развития встречались у 118 из 263 пациентов, страдавших эпилепсией, и только у 1 из 40 пациентов без эпилепсии ($p < 0,001$). Прогрессирующая гидроцефалия в результате роста субэпендимальных гигантоклеточных астроцитов развивалась у 5 (3,8%) из 131 пациента.

Нейрорадиологическая картина tuberозного склероза. Туберы как один из главных признаков tuberозного склероза были выявлены у 81 (61%) из 131 пациента. По локализации они чаще отмечались в лобных долях — у 39 из 131, реже в височных и теменных долях — у 26 и 23 из 131 соответственно, еще реже — у 16 из 131 — в затылочных долях. Другой первичный признак tuberозного склероза — субэпендимальные узлы — определялся у 86 (65,7%) из 131 пациента. Такие пороки развития головного мозга, как частичная агенезия мозолистого тела, фокальные дисплазии коры, шизэнцефалия и др., были выявлены у 38 (29,0%) пациентов. Миграционные тракты описаны только у 2 (1,53%) детей. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы были выявлены у 49 (16,2%) из 303 больных, у 39 пациентов они диагностировались с одной стороны, у 10 — были двусторонними. Указанные астроцитомы преимущественно выявлялись у пациентов из Московской области ($n=13$), Краснодарского края ($n=13$) и Свердловской области ($n=4$). В остальных регионах с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитами у пациентов либо не выявлялись, либо были диагностированы в отдельных случаях.

Кожные проявления. Гипопигментные пятна были обнаружены у 201 (66,3%) из 303 пациентов, ангиофибромы лица — у 89 (29,4%), фиброзные бляшки — у 77 (25,4%), участки «шагреновой» кожи — у 47 (15,5%), околоногтевые фибромы — у 11 (3,6%), мягкие фибромы — у 22 (7,3%).

Поражение внутренних органов. Очевиден довольно высокий процент выявления рабдомиом — у 134 (44,2%) из 303; они вызывали нарушение сердечного ритма у 19 из 134 детей. Ни у одного пациента с рабдомиомами не было обнаружено нарушений гемодина-

Таблица 2. Регион проживания пациентов

Число пациентов в регистре	Регион проживания
102	Московская область
8	Краснодарский край
7	Республика Дагестан, Тульская область, Чувашская Республика
5	Кировская область, Ростовская область, Смоленская область
4	Брянская область, Пермская область, Республика Башкортостан, Республика Карелия, Республика Коми, Республика Татарстан, Свердловская область, Чеченская Республика
3	Владимирская область, Иркутская область, Калининградская область, Костромская область, Оренбургская область, Приморский край, Ставропольский край, Тюменская область, Челябинская область, Ямало-Ненецкий округ
1–2	Алтайский край, Астраханская область, Белгородская область, Волгоградская область, Вологодская область и др.

Примечание. В таблице не указаны регионы, из которых не было пациентов, и часть регионов, из которых было по 1–2 пациента.

Таблица 3. Частота основных симптомов туберозного склероза по данным регистра в сравнении с данными литературы (n=303)

Основные симптомы	Число пациентов с симптомом, абс. (%)	Процент пациентов с симптомом, по данным литературы*
Эпилепсия	263 (86,8)	85–96
Нарушения интеллектуального развития	119 (39,3)	50
Аутизм и черты аутизма	34 (11,2)	17–68
Изменения поведения, включая СДВГ	42 (13,9)	Более 50
Туберы (n=131)	81/131** (61)	95–100
Субэпендимальные узлы	86/131 (65,7)	95–98
Миграционные тракты (n=131)	2/131 (1,53)	30–95
Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы	49 (16,2)	5–20
Гипопигментные пятна	201 (66,3)	90
Ангиофибромы лица	89 (29,4)	47–90
Фиброзные бляшки	77 (25,4)	30
Участки «шагренево́й» кожи	47 (15,5)	21–68
Околоногтевые фибромы	11 (3,6)	19–52
Мягкие фибромы	22 (7,3)	30
Рабдомиомы сердца	134 (44,2)	20–60
Ангиомиолипомы	126 (41,6)	48–67
Поликистоз почек	99 (32,67)	18–35
Карцинома почки	1 (0,33)	1–2
Поражение желудочно-кишечного тракта (гамартомы печени и поджелудочной железы)	38 (12,5)	25
Гамартомы сетчатки	70 (23,1)	50

Примечание. * Приводится диапазон частот по данным литературы [1–3]. СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности.

мики. Рабдомиомы подверглись обратному развитию у 4 пациентов (невысокий процент, по всей видимости, связан с коротким сроком наблюдения в регистре).

Ангимиолипомы почек были найдены у 126 (41,6%) из 303 детей. Они локализовались в одной почке у 58 пациентов, в двух почках – у 68 (53,9%) из 126. Множественные ангиомиолипомы определялись у 60 (47,6%) из 126 пациентов. Прогрессирование (увеличение в размерах и числе) ангиомиолипом было отмечено у 15 (11,9%) из 126 больных. Поликистоз почек был обнаружен у 99 (32,67%) из 303 пациентов, карцинома почки – у одного пациента. Почечная недостаточность зарегистрирована у 4 больных, артериальная гипертензия – у 3, кровоизлияние в почку – у одного.

Поражения желудочно-кишечного тракта в основном заключались в наличии у пациентов гамартром печени и поджелудочной железы – у 38 (12,5%) больных. Фибромы ротовой полости и дефекты эмали зубов не зарегистрированы ни у одного пациента (несмотря на наличие этого симптома в карте).

Частота гамартром сетчатки составила 23,1% (у 70 из 303).

Остались незаполненными разделы, имеющие от-

ношения к поражению костной ткани и лимфангиолейомиоматозу, ни у одного из пациентов не оказались зарегистрированными эти симптомы.

Возраст выявления первичных симптомов туберозного склероза важен, так как позволяет судить о своевременности диагностики заболевания. Возраст диагностики симптомов, которые появляются рано, приведен в табл. 4.

Данные о возрасте выявления субэпендимальных

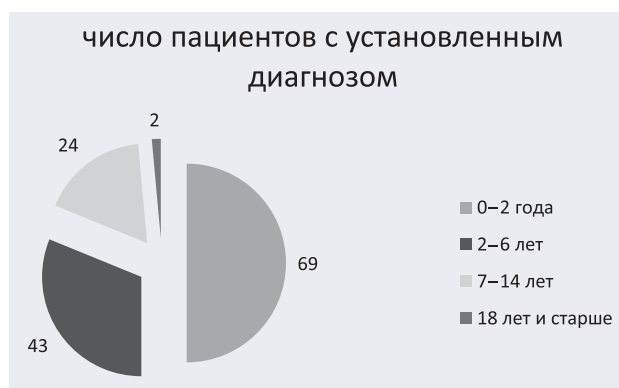


Рисунок. Распределение больных туберозным склерозом (n=138) по возрасту установления диагноза.

гигантоклеточных астроцитом есть у 28 из 49 пациентов с этой опухолью: у 4 пациентов она была диагностирована в возрасте около 2 лет, у 14 — до 12 лет, т.е. у большинства — в детском возрасте. Ангимиолипомы также выявлялись рано (имеются сведения, касающиеся 42 из 126 пациентов) — от 4 до 13 лет (средний возраст диагностики 5,8 года).

Медикаментозные и немедикаментозные мероприятия. В регистре есть данные о назначаемых антиэпилептических препаратах у 97 пациентов. Превалировал вальпроат, назначенный 58 больным. Вигабатрин получали 12 пациентов, карбамазепин — 9, леветирацетам — 8, топирамат — 9, окскарбазепин — 3.

В регистр были введены данные 7 пациентов в возрасте от 2 до 20 лет, получающих эверолимус. Пока-

занием к назначению эверолимуса у всех пациентов было наличие субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, все пациенты имели ангиомиолипомы. Доза эверолимуса составляла 7,5–10 мг и только у одного пациента — 15 мг в сутки. Судить о динамике размеров субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом и ангиомиолипом, а также о переносимости препарата пока не представляется возможным, так как эти разделы заполнялись недостаточно хорошо.

Нейрохирургическая операция по поводу субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом была проведена 9 пациентам. Эмболизации почечных артерий не было. Почка удалена у одной пациентки из-за ретроперитонеального кровоизлияния.

Летальные исходы. Зафиксированы 2 летальных исхода. Причины их (как возможные перечислены

Таблица 4. Возраст, в котором у пациентов обнаруживались гипопигментные пятна и рабдомиомы сердца

Симптом	Данные есть/ данных нет	Возраст обнаружения		
		≤1 мес	≤6 мес	≤12 мес
		Число детей, абс. (%)		
Гипопигментные пятна (n=211)	102/109	33 (32,4%)	59 (57,8%)	66 (64,7%)
Рабдомиомы сердца (n=132)	79/53	21 (26,6%)	30 (37,9%)	34 (43,0%)

Таблица 5. Сопоставление частоты клинических симптомов у пациентов с туберозным склерозом, обусловленным мутациями в генах *TSC1* и *TSC2* (n=78)

Основные симптомы	Число пациентов с мутацией в гене <i>TSC1</i> (n=32)	Число пациентов с мутацией в гене <i>TSC2</i> (n=46)
Эпилепсия	24	39
Синдром Веста	8	18
Резистентная эпилепсия	12	17
Приступы отсутствуют	16	22
Нарушения интеллектуального развития	20	27
Умственная отсталость:	5	5
Аутизм и черты аутизма	8	6
Изменения поведения	6	11
Туберы	9	16
Субэпендимальные узлы	9	14
СЭГА	10	10
Гипопигментные пятна	22	25
Ангиофибромы лица	8	8
Фиброзные бляшки	8	9
Рабдомиомы сердца	21	30
Ангиомиолипомы	18	23
Поликистоз почек	13	20
Поражение желудочно-кишечного тракта	4	3
Гамартомы сетчатки	9	14

Примечание. СЭГА — субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы.

эпилептический статус, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ретроперитонеальное кровоизлияние, почечная недостаточность и лимфангиолейомиоматоз) в картах не указаны.

Клинико-генетические корреляции. Была проведена попытка поиска зависимости тяжести течения туберозного склероза от локализации мутации в генах *TSC1* или *TSC2*. Сравнивалась частота всех клинических и радиологических симптомов, приведенных в табл. 3. Результаты сопоставления представлены в табл. 5.

Нам не удалось выявить достоверных клинико-генетических корреляций, что, вероятно, обусловлено малым числом наблюдений. Как тенденцию мы можем отметить несколько большую частоту инфантильных спазмов (синдрома Веста) при туберозном склерозе, обусловленном мутацией гена *TSC2* (39,1% против 25%).

Обсуждение

Регистр начал заполняться в начале 2014 г. Туберозный склероз относится к группе редких (орфанных) наследственных заболеваний, поэтому в течение 1,5 лет нам удалось внести в него данные только 303 пациентов, что составляет около 4,3% российской популяции больных (процент оценен ориентировочно, исходя из данных литературы о распространенности туберозного склероза). Небольшое число включенных пациентов не позволило выявить редкие симптомы заболевания — лимфангиолейомиоматоз, гемигипотрофию, секретирующую аденому гипофиза, гамартумы желудка и др., что является одной из долгосрочных целей регистра. Скорее всего, раньше на эти вопросы ответит Международный регистр туберозного склероза, в который включены 2000 пациентов из 31 страны, в том числе из России [4].

В наш регистр вносились данные только пациентов, обращавшихся за консультацией или госпитализацией в НИКИ педиатрии. Хотя НИКИ педиатрии является федеральной медицинской организацией, необходимо отметить, что значительная часть пациентов регистра — 102 (33,6%) из 303 пациентов; или проживают в Москве и Московской области. Небольшой срок ведения регистра и удаленность проживания пациентов делают затруднительной оценку динамики симптомов. В регистр внесены динамические показатели (изменения частоты приступов в динамике, изменение размеров ангиомиолипом и субэпендимальных гигантоклеточных астроцитов, площадь ангиофибром лица), но ввиду редких визитов эти разделы заполнены только у отдельных пациентов. Ограничивает возможности регистра и тот факт, что наша клиника является педиатрической, поэтому большинство пациентов дети, а не взрослые (соотношение 2,8:1).

Еще одной проблемой, связанной с регистром, является редкость генетического обследования пациентов. Обращает на себя внимание, что генетическое подтверждение диагноза имеется только у $1/4$ пациен-

тов, внесенных в регистр. Думаем (наверно об этом можно говорить утвердительно), что в целом по стране ситуация с генетической диагностикой еще хуже, чем в Москве и Московской области. Насколько нам известно, бесплатная молекулярная диагностика туберозного склероза в Российской Федерации отсутствует. Видимо, поэтому настолько низок процент семейных случаев в нашем регистре (всего 11% против $1/3$ всех больных по данным литературы), так как большинство родителей пациентов не обследованы [2]. По данным литературы, среднее соотношение мутаций в гене *TSC2* к гену *TSC1* составляет 3,4:1, т.е. мутации в гене туберина встречаются примерно в 3 раза чаще, чем в гене гамартина [6]. По данным нашего регистра, это соотношение составило 1,59:1. Важным выводом из ведения нашего регистра является тот, что в популяции российских пациентов не удалось найти те мутации, которые описываются как наиболее частые в международных исследованиях. Ограниченность генетических исследований не позволила выявить клинико-генетических корреляций, хотя считается, что туберозный склероз, вызванный мутациями гена *TSC2*, протекает тяжелее [1–3].

Диагноз туберозного склероза был установлен в первые 2 года жизни у 41% пациентов (у 69 из 135), у остальных — в более старшем возрасте. Только у 4 детей диагноз был заподозрен в неонатальном периоде по факту наличия рабдомиом. Можем ли признать такую диагностику своевременной? Представляется, что нет. Мы не можем вылечить туберозный склероз, но мы в состоянии существенно облегчить его течение. Известно, что интеллектуальные нарушения при туберозном склерозе в первую очередь связаны с развитием у ребенка тяжелой катастрофической эпилептической энцефалопатии — синдрома Веста. Фокальные эпилепсии при туберозном склерозе у маленьких детей также склонны протекать как эпилептические энцефалопатии [7]. Имеется ряд работ, показывающих, что раннее (на этапе появления эпилептиформных разрядов) назначение вигабатрина приводит к тому, что у младенцев не развивается синдром Веста и они в дальнейшем не имеют задержки психоречевого развития [7]. Поэтому чем раньше мы выявим туберозный склероз, тем лучше будет прогноз развития у наших пациентов.

Диагностика туберозного склероза у 60% пациентов после двух лет свидетельствует о недостаточном внимании врачей к этому заболеванию. На это же указывает и достаточно позднее выявление гипопигментных пятен и рабдомиом — они присутствуют у новорожденных, а рабдомиомы можно диагностировать пренатально [2]. В то же время мы хотим обратить внимание на довольно ранние сроки выявления почечной патологии (около 5 лет), что свидетельствует о достаточной настороженности в отношении почечной патологии при туберозном склерозе.

Некоторые несоответствия по частоте отдельных

клинических симптомов, по данным нашего регистра и сведениям литературы, сразу бросаются в глаза (см. табл. 3). Можно выделить несколько причин:

1. Возрастной состав пациентов, включенных в регистр, с преобладанием в нем детей. Хорошо известно, что многие симптомы туберозного склероза появляются у детей школьного возраста, подростков и иногда у взрослых. У взрослых женщин развивается лимфангиолейомиоматоз, околоногтевые фибромы появляются на втором десятилетии жизни, частота обнаружения ангиофибром лица явно увеличивается по мере взросления пациента [1, 2].

2. Несоблюдение стандартов обследования и наблюдения детей с туберозным склерозом, а также несовершенство отдельных методов диагностики. Данные об МРТ головного мозга присутствовали в картах только 131 (43,3%) из 303 пациентов. Кроме того, низкая частота обнаружения миграционных трактов, в меньшей степени туберов и субэпендимальных узлов, объясняется в первую очередь низкой разрешающей способностью большинства томографов (зачастую она менее 1,5 Т).

Особенно бросается в глаза низкая частота нарушений поведения и аутизма, что, по всей видимости, связано с редкостью консультаций данной группы пациентов у психиатров. Проблема недостаточной диагностики психиатрических нарушений касается не только нашей страны. В международной практике считается, что менее чем 20% пациентов с туберозным склерозом адекватно обследуются на предмет наличия этой патологии [8]. Врачи настолько заняты потенциально жизнеопасными проявлениями (судорогами, субэпендимальными гигантоклеточными астроцитами, почечной патологией), что не обращают внима-

ния на черты аутизма, синдром дефицита внимания/гиперактивности, агрессивное поведение. Это в корне неправильно, так как такие симптомы существенно нарушают социальную адаптацию детей [8].

3. Незнанием неочевидных проявлений туберозного склероза. Для обнаружения поражения костной ткани необходимо проведение рентгенологических исследований длинных трубчатых костей. Видимо, ввиду более серьезных неврологических и соматических симптомов эти исследования не считают нужным назначить.

Заключение

Первые данные анализа регистра пациентов с туберозным склерозом позволяют оценить частоту, возраст манифестации характерных симптомов туберозного склероза (кожных проявлений, эпилептических приступов, рабдомиом сердца, гигантоклеточных астроцитов, ангиомиолипом почек и др.). К сожалению, другие задачи регистра (выявление редких симптомов, определение коморбидности туберозного склероза, характера медикаментозных и немедикаментозных вмешательств, эффективности и переносимости эверолимуса) пока не выполнены и требуют большего числа зарегистрированных пациентов с более длительным периодом наблюдения. Остается неясным вопрос, является ли отсутствие клинико-генетических корреляций особенностью российской популяции или это следствие малого числа проанализированных пациентов. Регистр наглядно демонстрирует проблемы с диагностикой туберозного склероза и его проявлений в Российской Федерации и позволяет наметить пути по устранению существующих недостатков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза у детей. Детская неврология. Клинические рекомендации. Выпуск 1. Под ред. В.И. Гузевой. Ст-Петербург 2014; 194–228. (Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Clinical Recommendations for Diagnosis and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. Pediatric Neurology. Clinical Recommendations. V.I.Guzeva (ed). St-Peterburg 2014; 194–228.)
2. Northrup H., Krueger D.A., on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243–254.
3. Krueger D.A., Northrup H., Roberds S. et al. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255–265.
4. Kingswood J.C., Bruzzi P., Curatolo P. et al. TOSCA – first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 182.
5. Кобринский Б.А., Новиков П.В., Белоусова Е.Д. и др. Специализированные регистры для мониторинга и эффективности новых лекарственных препаратов в постоянном лечении больных с редкими заболеваниями. *Врач и информационные технологии* 2014; 3: 13–21. (Kobrin-skiy B.A., Novikov P.V., Belousova E.D. et al. Specialized registers for monitoring the effectiveness of new drugs in continuous treatment of patients with rare diseases. *Vrach i informatsionnye tekhnologii* 2014; 3: 13–21.)
6. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M. et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 6: 731–741.
7. Curatolo P., Jóźwiak S., Nabbout R. On behalf of the participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Pediatr Neurol* 2012; 16: 582–586.
8. Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14: 733–745.

Поступила 23.06.15

Спорные вопросы и реальные ответы о продуктах детского питания

С.В. Бельмер

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Infant foods: Debatable questions and real answers

S.V. Belmer

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

В практике педиатра нередко возникают неоднозначные вопросы о продуктах питания детей, особенно первого года жизни. Эти вопросы ставят перед педиатрами не только родители — они естественным образом возникают в процессе работы и попыток глубже проникнуть в детали проблемы адекватного детского питания. Такими вопросами являются: «Продукты прикорма с крахмалом вызывают аллергию у ребенка?», «Глютен — вредный компонент детского питания?», «Нужен ли гидролиз полисахаридов злаков?», «Пальмовое масло опасно для здоровья ребенка?», «Молочный жир в составе продуктов детского питания может быть вреден ребенку?». В частности, показано, что молочный жир в составе глобул содержит фосфолипиды, ганглиозиды, холестерин, необходимые для развития ребенка и отсутствующие в смесях для искусственного вскармливания. В связи с этим введение мембран жировых глобул в питание перспективно с точки зрения обеспечения ребенка полноценными липидами. Необходимы дальнейшие глубокие исследования в области питания детей раннего возраста с учетом многочисленных особенностей детского организма.

Ключевые слова: дети, детское питание, крахмал, глютен, липиды, жировые глобулы, холестерин, фосфолипиды, ганглиозиды.

In his/her practice, a pediatrician frequently faces ambiguous questions about foods for infants during the first year of life in particular. Not only parents ask pediatricians these questions — the latter naturally arise during work and attempts to pinpoint the problem of adequate nutrition during infancy. These questions are whether complementary foods containing starch cause allergy in an infant; gluten is a detrimental ingredient of infant foods; hydrolysis of cereal polysaccharides is essential; palm oil is dangerous to an infant's health; butter fat as an ingredient infant foods may be harmful to a child. Among other things, butter fat in globules is shown to contain phospholipids, gangliosides, cholesterol, which are essential for a child's development and absent in infant formulas. In this connection, addition of fat globule membranes to foods is promising in terms of the provision of an infant with lipids of full value. There is a need for further in-depth investigations of infant feeding practices, by keeping in mind numerous features of an infant's organism.

Key words: children, infant feeding, starch, gluten, lipids, fat globules, cholesterol, phospholipids, gangliosides.

В практике педиатра нередко возникают неоднозначные вопросы о продуктах питания детей, особенно первого года жизни. Эти вопросы ставят перед педиатрами не только родители — они естественным образом возникают в процессе работы и попыток глубже проникнуть в детали проблемы адекватного детского питания. Они требуют четкого ответа, хотя далеко не для всех из них такой ответ на сегодняшний день найден. Тем не менее необходимо их обсуждение.

Один из вопросов, который нередко задают родители: может ли крахмал вызывать аллергию? С одной стороны, ответ на него очевиден — крахмал аллергии не вызывает, но, с другой стороны, следует иметь в виду, что существует непереносимость крахмала, встречающаяся, правда, крайне редко. Так, по данным Е. Lebenthal и соавт., из 511 детей с хронической диареей недостаточность глюкоамилазы была выявлена у 15, причем у 6 из них она носила вторичный характер, развившись на фоне повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, но у 7 больных была первичная недостаточность фермента [1].

Активность амилазы может быть зарегистрирована уже у новорожденного, причем вполне достаточная для переваривания небольшого количества крахмала. Полное созревание амилалитической функции органов пищеварения происходит к 4 мес жизни. Таким образом, ребенок уже в первые месяцы жизни может употреблять крахмал в составе продуктов питания с расширением его количества во втором полугодии жизни. Безопасность применения крахмала в детском питании показана в различных исследованиях [2].

Что касается аллергии, у детей первого года жизни основная ее причина — аллергия к белкам коровьего молока, наблюдающаяся у 0,5–1,5% детей на естественном вскармливании и 2–7% детей, получающих искусственное вскармливание. Наиболее частыми аллергенами для детей раннего возраста являются белок коровьего молока (примерно в 85% случаев), яйцо (62%), банан (51%), соя (26%). Контаминация крахмала белковыми компонентами, приводящими к развитию аллергии, указывает на несовершенство технологии производства содержащего его продукта, но никак не на аллергенные свойства крахмала.

Следующий вопрос касается часто обсуждаемой сегодня проблемы безглютенового питания. В связи с повышением информированности населения о не-

© С.В. Бельмер, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:121–126

Адрес для корреспонденции: Бельмер Сергей Викторович — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии №2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова 117513 Москва, Ленинский пр-т, д. 117

переносимости злакового белка глютена, целиакии, в последние годы часто поднимается вопрос о том, что глютен является вредным продуктом не только для предрасположенных к целиакии лиц, но и для всех людей в целом. Этот вопрос также не выдерживает критики, однако требует отдельного рассмотрения.

Согласно современным данным распространенность различных форм целиакии (явной, скрытой, потенциальной) в Европе составляет примерно 1:100. Именно этим людям требуется безглютеновое питание, так как основой лечения целиакии на современном этапе знаний является строгая пожизненная безглютеновая диета с исключением пшеницы, ржи, ячменя и многих других злаков. При этом возможно употребление риса, кукурузы, гречки, амаранта и некоторых других. В настоящее время доказано участие глютена в развитии только целиакии, герпетиформного дерматита и глютензависимой эпилепсии. С позиции современной доказательной медицины необходимости исключения из питания глютена для других лиц, здоровых или страдающих какими-либо иными заболеваниями, нет. Исходя из современной статистики распространенности глютензависимых состояний, по крайней мере 99 из 100 людей, населяющих Европу, в безглютеновом питании не нуждаются. Организация безглютенового питания необходима только лицам с глютензависимыми заболеваниями [3].

В то же время, широко обсуждается вопрос о сроках введения в питание ребенка глютенсодержащих продуктов. Серьезным толчком к этим исследованиям стала так называемая «шведская эпидемия» целиакии (1973–1997) — значительный подъем частоты целиакии в Швеции, предположительно, в связи со смещением введения злаков в составе прикорма детям на первом году жизни на более поздние сроки. Так, с 1985 по 1987 г. число новых случаев целиакии среди детей до 2 лет возросло в 4 раза, достигнув 200–240 на 100 000 детей. При этом после возвращения к прежним срокам введения глютена частота вновь выявленных случаев целиакии вернулась к исходному показателю 50:100 000 в 1995 г. [4–8].

В продолжение изучения данного вопроса J. Norgis и соавт. (2005) в своем исследовании показали, что риск целиакии возрастает при введении прикорма до 4 мес и после 7 мес жизни [9]. Также было показано, что риск целиакии снижается при введении глютенсодержащих продуктов на фоне естественного вскармливания (отношение шансов (OR): 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,42–0,83), а также при продолжающемся грудном вскармливании на фоне введения глютена (OR: 0,36, 95% ДИ: 0,26–0,51) [10]. Основываясь на значительном числе проведенных исследований в 2008 г. Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендовало введение глютена в питание не ранее 4 мес и не позже 7 мес жизни на фоне естественного вскармливания.

Исследования в этом направлении продолжались. Риск развития целиакии и сроки введения глютена сопоставлялись, в частности, в крупном масштабном исследовании, в которое вошли 832 новорожденных, родители которых страдали целиакией. В работе было проведено рандомизированное разделение детей на две группы. В группе А глютен был введен в питание в возрасте ребенка 6 мес жизни, а в группе Б — в 12 мес. Обследование на целиакию проводилось в 15, 24, 36 мес жизни и в 5, 8, 10 лет [10].

По результатам исследования в возрасте 2 лет явная целиакия достоверно чаще наблюдалась в группе А, чем в группе Б: соответственно 12 и 5% ($p=0,01$). Маркеры целиакии были выявлены соответственно у 16 и 7% детей ($p=0,002$). В 5 лет различий не было выявлено как по частоте целиакии (21 и 20%; $p=0,59$), так и по частоте выявления ее маркеров (16 и 16%). В 10 лет риск целиакии был выше только у детей с HLA-маркерами заболевания: 26 и 16% соответственно ($p=0,05$).

В другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование также вошли дети от родителей с целиакией. Всего 475 детей стали получать глютен в возрасте от 6 до 24 нед (содержание глютена 100 мг в день), а 469 детей получали плацебо (глютен был введен позже). В возрасте 3 лет частота целиакии в целом составила 5,2% (95% ДИ: 3,6–6,8). В 1-й группе целиакия была выявлена у 5,9% детей (95% ДИ: 3,7–8,1), а HLA-маркеры целиакии — у 7,0% (95% ДИ: 4,7–9,4). Во 2-й группе частота целиакии составила 4,5% (95% ДИ: 2,5–6,5), маркеры были выявлены у 5,7% (95% ДИ: 3,5–7,9). В соответствии с полученными данными, относительный риск целиакии был вычислен как 1,23 (95% ДИ: 0,79–1,91), а риск выявления маркеров — 1,14 (95% ДИ: 0,76–1,73) [11].

Каковы же итоги этих исследований? Показано, что характер вскармливания и сроки введения глютена не влияют на риск развития целиакии. Позднее введение глютена в питание детей не влияет на риск целиакии, а лишь откладывает ее манифестацию. Но в этом случае причины «шведской эпидемии» так и остаются не распознанными, хотя связь со сроками введения глютенсодержащего прикорма прослеживалась достаточно очевидно. Ответ на этот вопрос еще предстоит получить.

Еще один важный вопрос заключается в следующем: Нужен ли гидролиз полисахаридов злаков в продуктах прикорма? Считается, что гидролиз полисахаридов злаков улучшает усвоение продукта и его органолептические свойства. Технология гидролиза злаков снижает нагрузку на поджелудочную железу, продуцирующую амилазу, и ферменты микрофлоры толстой кишки, которые у здорового ребенка (особенно, находящегося на естественном вскармливании) достаточно зрелы к моменту введения прикорма. Однако встает другой вопрос, не меняет ли это сущность прикорма как процесса перехода к «взрослому питанию»? Не снижает ли это возможности ферментатив-

ных систем по гидролизу злаков в последующей жизни. На этот вопрос ответа пока нет, и он, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении.

Наконец, часто обсуждается вопрос о потенциальном вреде для здоровья ребенка пальмового масла в составе детского питания. Пальмовое масло является важным источником пальмитиновой кислоты, в то время как последняя составляет не менее 25% от жирных кислот женского молока, занимая вместе с олеиновой кислотой (примерно, 45% от общего содержания липидов) первое место по содержанию среди всех других жирных кислот [12].

В составе триглицеридов женского молока пальмитиновая кислота находится в позиции Sn-2, в то время как в составе пальмового масла — Sn-1, -3. Этим определяется различие в характере процессов переваривания и всасывания триглицеридов растительного масла и женского молока. Показано, что всасывание жирных кислот растительных триглицеридов менее эффективно, сопровождается некоторым снижением всасывания кальция и формированием менее мягкого стула; у части детей это может стать причиной задержки стула. Однако нет убедительных данных о том, что эти особенности серьезно влияют на здоровье ребенка как в ближайшей, так и в отдаленной перспективе [13–15].

Пальмовое масло в России и во всех странах Европы разрешено к применению в составе продуктов питания, в том числе и для детей, а масло как безопас-

ный источник пальмитиновой кислоты, используемое для детского питания, подвергается тщательному контролю качества. При этом следует отметить, что иного растительного источника пальмитиновой кислоты, способного обеспечить потребности в ней ребенка на первом году жизни, не найдено (см. таблицу).

Более важен другой вопрос: Почему при создании смесей для искусственного вскармливания используется жир растительного, а не животного происхождения, что было бы логичнее? Можно ли в составе продуктов детского питания использовать молочный жир?

Следует отметить, что с момента появления в конце XIX века первых смесей для искусственного вскармливания детей в них использовался жировой компонент коровьего молока. В 70-х годах XX века из большинства молочных смесей был удален молочный жир в связи с предположением о возможной роли холестерина в детском питании в развитии атеросклероза у взрослых, и в их составе начали использовать обезжиренное молоко. Жировой компонент стали представлять растительные жиры.

Содержание липидов в женском молоке в среднем составляет 3,3 г/100 мл и зависит от многих факторов, в первую очередь от питания кормящей женщины. На 95–97% липиды представлены триглицеридами, в состав которых входят жирные кислоты различной длины цепи (от 4 до 24 атомов углерода) и насыщен-

Таблица. Содержание (в %) жирных кислот в растительных источниках

Масло	Жирные кислоты					
	C ₁₂	C ₁₆	C ₁₈	C _{18:1}	C _{18:2}	C _{18:3}
Пальмовое		44	4	40	10	
Соевое		10	4	23	53	8
Рапсовое		4	2	62	20	10
Рапсовое с высоким содержанием C _{18:1}		4	2	74	12	3
Кукурузное		11	2	27	58	
Хлопковое		24	3	17	53	
Подсолнечное		6	4	20	67	
Подсолнечное с высоким содержанием C _{18:1}		4	4	85	8	
Арахисовое		10	3	42	38	
Оливковое		13	2	71	11	
Пальмоядровое	48	8	2	15	2	
Кокосовое	47	9	3	7	2	
Ши		4	43	45	6	
Иллипэ		17	44	35	1	
Манго		7	42	43	4	

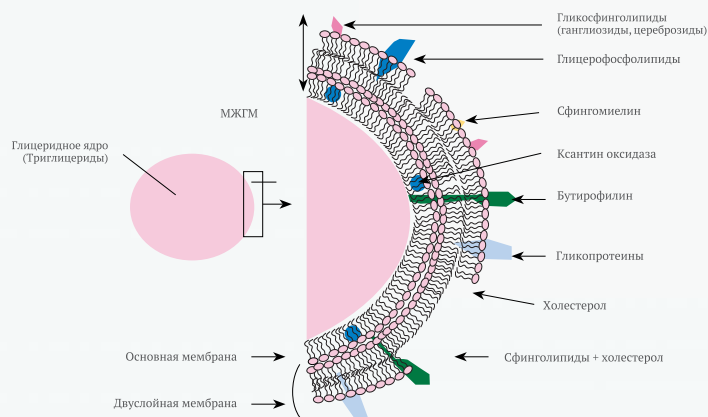
Примечание. C12:0 — лауриновая кислота; C16:0 — пальмитиновая кислота; C18:0 — стеариновая кислота; C18:1 — олеиновая кислота; C18:2 — линолевая кислота; C18:3 — линоленовая кислота. Жирные кислоты обозначены в соответствии с международной номенклатурой с указанием числа углеродных атомов и двойных связей (после двоеточия).

Абсолютная инновация для Semper! Ещё ближе к грудному молоку!



- Semper Baby Nutrdefense 1 - новая молочная смесь с инновационной для Semper комбинацией компонентов MFGM & Milk Fat (мембрана жировых глобул молока и молочный жир).
- Компоненты MFGM & Milk Fat натуральным образом присутствуют в грудном молоке и крайне необходимы для здорового развития ребёнка.

Строение жировой глобулы молока



- Клинически доказано: использование молочной смеси с MFGM & Milk Fat снижает частоту инфекций* и достоверно увеличивает показатели когнитивного развития детей по сравнению с детьми, которые получали молочную смесь без MFGM.**



* Острый средний отит

** Timby N., Domellöf E., Hernell O., Domellöf M. Neurodevelopment, nutrition and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2014; 99(4):860-8

ности. Оставшиеся 5% приходятся на диглицериды, холестерин, фосфолипиды, ганглиозиды, свободные жирные кислоты [16]. Перечисленные минорные компоненты, несмотря на незначительное их содержание в молоке, выполняют важнейшие физиологические функции, однако до недавнего времени мало учитывались при разработке смесей для искусственного вскармливания. В результате, несмотря на адекватную компенсацию по триглицеридам и жирным кислотам, ребенок недостаточно получает фосфолипиды, ганглиозиды, холестерин, источником которых является молочный жир.

С женским молоком дети получают холестерин, который практически отсутствует во многих смесях для искусственного вскармливания. Его содержание в женском молоке составляет 10–20 мг/100 мл. Холестерин является важным компонентом клеточных мембран, а в составе головного мозга на его долю приходится 2–3% массы или 20–30% от всех липидов [17]. Женское молоко для быстро растущего организма ребенка на первом году жизни служит единственным его источником.

Более того, в настоящее время полностью пересмотрена идея отрицательного влияния холестерина в питании детей первого года жизни на риск развития сердечно-сосудистой патологии. Показано, что у детей на естественном вскармливании уровень холестерина в крови выше по сравнению с детьми на искусственном вскармливании (среднее различие составляет 0,64 ммоль/л, ДИ 0,50–0,79). Однако у взрослых, находившихся в детстве на естественном вскармливании, определяется достоверно более низкий уровень холестерина в крови по сравнению со взрослыми, получавшими в младенчестве смеси (среднее различие составляет -0,18 ммоль/л, ДИ -0,30 – -0,06) [18–20]. На сегодня установлено, что раннее введение в питание холестерина программирует его метаболизм на протяжении дальнейшей жизни и естественное вскармливание ассоциируется не только с более низким уровнем холестерина в крови у взрослых, но и с более низким систолическим артериальным давлением у взрослых, что подтверждено метаанализами ВОЗ (2007).

Большое значение для функционирования нервной системы имеют ганглиозиды. В немногочисленных ис-

следованиях была показана их важная роль в развитии тканей головного мозга на первом году жизни, а также то, что их содержание в мозге зависит от их поступления с продуктами питания, т.е. с женским молоком или смесями для искусственного вскармливания [21]. При этом в последних они практически отсутствуют. Наконец, фосфолипиды, являющиеся основой всех клеточных мембран организма, представлены в количестве не более 1% от всех липидов женского молока, но их значение для растущего организма ребенка трудно переоценить [13, 22].

Как известно, в женском молоке жировой компонент организован в глобулы, в центре которых находятся триглицериды, а оболочку (мембрану) составляют полярные липиды, а также в небольшом количестве белки и углеводы. Именно мембраны глобул являются источником для новорожденного ребенка фосфолипидов, холестерина, ганглиозидов, некоторых других минорных липидных компонентов, причем доля фосфолипидов в мембранах глобул составляет 23% [13]. Следовательно, насущной задачей является замена в смесях для искусственного вскармливания растительного жирового компонента таковым животного происхождения с целью не только коррекции содержания холестерина в составе смеси, но также и восполнения дефицита других липидов, ранее считавшихся «минорными», однако выполняющих многие жизненно важные функции.

С учетом вышеизложенного новая молочная смесь Semper (Semper Baby Nutraderense 1) содержит компоненты мембран жировых глобул молока (MFGM) и молочный жир. Молочный жир, источником которого являются сливки, также содержат вэллинги и новые каши Semper. Эти продукты представляют новый этап развития и производства продуктов детского питания с оптимизированным жировым компонентом.

Таким образом, жизнь ставит перед педиатрами многочисленные вопросы, некоторые из них носят неоднозначный характер. На ряд вопросов нет пока еще точных ответов, а некоторые порождают ложные представления о сути вопроса. В связи с этим необходимы дальнейшие глубокие исследования с учетом многочисленных особенностей детского организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lebenthal E., Khin-Maung-U., Zheng B.Y. et al.* Small intestinal glucoamylase deficiency and starch malabsorption: a newly recognized alpha-glucosidase deficiency in children. *J Pediatr* 1994; 124: 4: 541–546.
2. *Lanciers S., Mehta D.I., Blecker U., Lebenthal E.* Modified food starches in baby foods. *Indian J Pediatr* 1998; 65: 4: 541–546.
3. Целиакия у детей. Под ред. С.В. Бельмера и М.О. Ревновой. Издание второе переработанное и дополненное. М: Медпрактика-М 2013; 416. (Celiac disease in children. S.V. Bel'mer, M.O. Revnova (eds). Moscow: Medpraktika-M 2013: 416.)
4. *Mearin M.L.* Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37: 3: 86–105.
5. *Ivarsson A., Persson L.A., Nyström L. et al.* Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000; 89: 2: 165–171.
6. *Ivarsson A.* The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach--some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 3: 425–440.
7. *Ivarsson A., Persson L.A., Nyström L., Hernell O.* The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 7: 677–684.

8. Norris J.M., Barriga K., Hoffenberg E.J. et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293: 19: 2343–2351.
9. Ivarsson A., Hernell O., Stenlund H. et al. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 914–921.
10. Lionetti E., Castellaneta S., Francavilla R. et al. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children. *N Engl J Med* 2014; 371: 1295–1303.
11. Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi E. et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 14: 1304–1315.
12. Jensen R.G., Hagerty M.M., McMahon K.E. Lipids of human milk and infant formulas: a review. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 990–1016.
13. Leite M.E., Lasekan J., Baggs G. et al. Calcium and fat metabolic balance, and gastrointestinal tolerance in term infants fed milk-based formulas with and without palm olein and palm kernel oils: a randomized blinded crossover study. *BMC Pediatr* 2013; 13: 215.
14. Koo W.W., Hockman E.M., Dow M. Palm olein in the fat blend of infant formulas: effect on the intestinal absorption of calcium and fat, and bone mineralization. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 2: 117–122.
15. Young R.J., Antonson D.L., Ferguson P.W. et al. Neonatal and infant feeding: effect on bone density at 4 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 1: 88–93.
16. Carlson S.E. Early determinants of development: a lipid perspective. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: Suppl: 1523S–1529S.
17. Pfrieger F.W. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1158–1171.
18. Owen C.G., Whincup P.H., Odoki K. et al. Infant feeding and blood cholesterol: A study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics* 2002; 110: 597–608.
19. Owen C.G., Whincup P.H., Gilg J.A., Cook D.G. Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 1189–1195.
20. Martin R.M., Gunnell D., Smith G.D. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 61: 15–26.
21. Kary S.A., Gottipati B., Gajewski B. et al. Both dietary glycomacropeptide and cholesterol increase cortical ganglioside N-acetylneuraminic acid. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL). 2008; 91. <http://www.issfal.org.uk/Sunday-May-18th.html> in P049.
22. Hallgren B., Niklasson A., Stallberg G., Thorin H. On the occurrence of 1-0-alkylglycerols and 1-0-(2-methoxyalkyl) glycerols in human colostrum, human milk, cow's milk, sheep's milk, human red bone marrow, red cells, blood plasma and a uterine carcinoma. *Acta Chem Scand* 1974; B28: 1029.

Поступила 06.07.15

Анемия как ведущий симптом при поражении органов пищеварения у детей

М.И. Дубровская, А.С. Боткина, Т.В. Зубова, Н.В. Давиденко, В.Б. Ляликова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского, Москва; Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова

Anemia as a leading symptom in lesions of digestive organs in children

M.I. Dubrovskaya, A.S. Botkina, T.V. Zubova, N.V. Davidenko, V.B. Lyalikova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine, Moscow; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

В статье представлены данные о распространенности, наиболее частых причинах и клинических проявлениях железодефицитной анемии у детей. На основании клинических примеров демонстрируется важность учета и грамотной интерпретации имеющихся клинических симптомов анемии. Представлены случаи запоздалой диагностики железодефицитной анемии, развившейся на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: дети, анемия, дефицит железа, заболевания желудочно-кишечного тракта, болезнь Крона, синдром Сандифера.

The article presents data on the prevalence, the most common causes, and clinical manifestations of iron-deficiency anemia (IDA) in children. The given clinical examples demonstrate the importance of consideration and competent interpretation of the existing clinical symptoms of anemia. Cases of delayed diagnosis of IDA developing in the presence of chronic gastrointestinal diseases are described.

Key words: children, anemia, iron deficiency, gastrointestinal diseases, Crohn's disease, Sandifer's syndrome.

Одним из самых частых патологических состояний, с которым ежедневно сталкиваются врачи общей практики, является анемический синдром. Этиология его различна, уменьшение содержания гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови может быть следствием множества заболеваний и патологических состояний. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется более 1,5 млрд человек с анемией [1], почти 50% случаев обусловлено дефицитом железа [2]. Несмотря на то что железодефицитная анемия редко приводит к смерти, ее воздействие на здоровье человека весьма значительно и обуславливается чрезвычайно важной ролью железа для человека. В программе ЮНИСЕФ «Micro-nutrient Initiative» показана взаимосвязь между железодефицитной анемией и такими экономически значимыми факторами, как снижение реальной работоспособности, увеличение материнской смертности, а также негативное влияние на физическое и умственное развитие ребенка.

Причины железодефицитных состояний весьма разнообразны и зависят от возраста ребенка и социального положения семьи. Среди постнатальных причин на первое место выступают недостаточное поступление железа с пищей (несбалансированное питание, вегетарианство, недостаточное употребление мясных продуктов), повышенные потребности в железе в период бурного роста ребенка или активных занятий спортом [3–5]. Особое место занимают анемии, развившиеся на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся кровопотерей (эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки, варикозное расширение вен пищевода, опухоли, дивертикулы, геморроидальные узлы и др.) или нарушением всасывания железа (энтериты различной этиологии, паразитарные инвазии) [6, 7]. Распознавание причины развития железодефицитной анемии в каждом конкретном случае является чрезвычайно важным. Ориентация на нозологическую диагностику необходима, так как в большинстве случаев при лечении анемии вначале необходимо воздействовать на основной патологический процесс.

Цель — обратить внимание практикующих врачей на прямую связь между развитием анемии и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, при которых возникает избыточная потеря железа, недостаточное его поступление или нарушение всасывания микроэлемента.

Клинический пример 1.

Мальчик Г. 6 лет 5 мес находился в 4-м педиатрическом (гастроэнтерологическом) отделении ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского с 06.03.15 по 02.04.15, куда был переведен из 6-го инфекционного отделения для до-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:127–134

Адрес для корреспонденции: Дубровская Мария Игоревна — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Боткина Александра Сергеевна — к.м.н., доц. той же каф.
117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

Зубова Татьяна Владимировна — врач-гастроэнтеролог 4 педиатрического отделения (гастро-энтерологии) Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского

Давиденко Наталья Владимировна — к.м.н., зав. тем же отделением
123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

Ляликова Вера Борисовна — к.м.н., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

полнительного обследования и лечения в связи с выявленной анемией, длительным кашлем, приступами отрыжки.

Наследственность отягощена по гастродуодениту, бронхиальной астме, хроническому гаймориту.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, нефропатией в III триместре, от первых своевременных самостоятельных родов, масса тела при рождении 2850 г, длина 48 см. К груди приложен в 1-е сутки жизни, на грудном вскармливании находился до 4 лет, обильно срыгивал до 1 года 2 мес. С 5 лет стал часто болеть ОРВИ. С этого же времени появились жалобы на периодические боли в животе, отрыжку. С 30.06.14 по 11.07.14 проходил плановое обследование в гастроэнтерологическом отделении той же больницы, при котором был выявлен эрозивный эзофагит (единичная эрозия до 0,2 см); в общем анализе крови — гемоглобин 122 г/л, эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}$ /л. После выписки из стационара рекомендации соблюдал, жалоб не было, наблюдался гастроэнтерологом ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. В конце января 2015 г. появились жалобы на тошноту, боли в животе, навязчивые движения шеи и головы вправо. Мальчик перестал есть мясо, употреблял преимущественно мягкую пищу (каши, супы). С 11.02.15 по 20.02.15 находился в детском отделении Рузской районной больницы. Выписан с диагнозом: анемия смешанного генеза. Хронический гастрит. Реактивный панкреатит. Острый ринофарингит. Аденоиды II степени. В общем анализе крови от 20.02.15: гемоглобин 80 г/л, эзофагогастродуоденоскопия не проводилась. 24.02.15 ребенок был госпитализирован в Тучковскую районную больницу с диагнозом: гипохромная анемия. Талассемия? Гемоглобин составлял 76 г/л; СОЭ 26 мм/ч. В тот же день был переведен в 6-е инфекционное отделение ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского, где на основании результатов обследования был поставлен клинический диагноз: острая микоплазменная инфекция. Обструктивный бронхит. ОРВИ, острый риносинусит. Острый фарингит. Аденоиды II степени. Левосторонний шейный лимфаденит. Железодефицитная анемия средней степени тяжести, смешанного генеза. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. 06.03.15 переведен в отделение гастроэнтерологии.

При поступлении: состояние средней тяжести. Частота сердечных сокращений 86 в 1 минуту, частота дыхания 22 в 1 минуту. Масса тела 27 кг, длина 116 см, физическое развитие среднее дисгармоничное за счет избытка массы тела. Самочувствие страдает, жалобы на слабость, кашель, приступы (пароксизмы) отрыжки, вынужденное положение головы с наклоном вправо. Кожные покровы бледные, чистые от инфекционной и аллергической сыпи. Дыхание через нос затруднено. Кашель влажный, продуктивный. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет.

Тоны сердца звучные, ритмичные. Шумы не выслушиваются. Зев не гиперемирован. Язык обложен белым налетом, больше у корня. Живот обычной формы, равномерно, активно участвует в акте дыхания, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень у края реберной дуги, пальпация безболезненная, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, без патологических примесей. Дизурии нет, моча светлая. При осмотре у ребенка отмечаются периодические вращательные движения головы вправо, голова наклонена вправо.

Данные клинического обследования (табл. 1 и 2).

На фоне проводимой комплексной терапии отмечена положительная динамика концентрации гемоглобина крови. От 10.03.15: средний объем эритроцитов MCV 61,6 фл (норма 75–87 фл). От 10.03.15 и 23.03.15 среднее содержание гемоглобина в эритроците MCH 19,4 пг (норма 25–31 пг), показатели коагулограммы в пределах нормы.

На фоне проводимой комплексной терапии — положительная динамика концентрации общего белка и сывороточного железа в крови. Высокий уровень ферритина как белка острой фазы воспаления мог быть обусловлен обширным поражением пищевода.

Анализ на HBsAg — отрицательный. Общий анализ мочи без патологии; амилаза мочи — 230,00 Ед/л (0,00–380,00 Ед/л). Копрограмма без патологии; анализ кала на кишечную группу: бактерии тифо-, паратифозной группы не выделены; анализ кала на яйца глистов и простейшие, соскоб на энтеробиоз отрицательный; анализ кала на кальпротектин: 31,5 мг/кг (0–50 мг/кг); анализ кала на *H. pylori* антиген — отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости и почек от 10.03.15 без патологии. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) от 13.03.15. Пищевод свободно проходим. Слизистая на всем протяжении покрыта плотным белым налетом различной толщины, сквозь налет визуализируются множественные язвы различной формы и размеров — от 0,3–0,4 см до 0,8–1,0 см с геморрагическим дном. «Зубчатая линия» прослеживается неравномерно на 3–4 см выше розетки кардии, «утолщена», область вблизи линии повышено ранима. Кардия не смыкается полностью, складки ее небольшие, перистальтика вялая. Гастрит. Бульбит. Дуоденит.

ФЭГДС от 27.03.15. Пищевод свободно проходим. Слизистая бледно-розовая в верхней трети, белесоватый псевдомембранный налет сохраняется в нижней трети. «Зубчатая линия» прослеживается неравномерно на 3–4 см выше розетки кардии, «утолщена». В средней трети тела сохраняются язвенные дефекты до 0,3–1,5 и 0,4–1 см с белым дном. Кардия широко зияет. Гастрит. Бульбит. Дуоденит.

Рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием от 11.03.15. (рис. 1). Акт глотания не нарушен, жидкая бариевая взвесь свободно проходит

Таблица 1. Клинический анализ крови:

Показатель	10.03.15	23.03.15	01.04.15	Норма
Гемоглобин, г/л	86,7	94,2	118,0	113–140
Эритроциты·10 ¹² /л	4,46	4,43	5,22	3,5–4,7
Тромбоциты·10 ⁹ /л	633	593	292	160–390
Лейкоциты·10 ⁹ /л	11,6	10,7	6,7	5–12
Нейтрофилы, %:				
палочкоядерные	8	4	1	0,5–5
сегментоядерные	58	59	47	36–65
Эозинофилы, %	3	1	2	1–5
Лимфоциты, %	19	28	37	50
Моноциты, %	12	6	13	2–11
СОЭ, мм/ч	12	20	23	2–12
Анизоцитоз — выраженный, пойкилоцитоз, гипохромия — умеренно				

Таблица 2. Биохимический анализ крови

Показатель	10.03.15	23.03.15	30.03.15	Норма
АЛТ, Ед/л	14	13	16	До 40
АСТ, Ед/л	26	26	26	До 40
Щелочная фосфатаза, Ед/л	75	107	119	До 500
ГГТ, Ед/л	7	10	9	9–64
Амилаза, Ед/л	117	119	93	17–155
Общий белок, г/л	47,0	55,4	57	64–86
Альбумин, г/л	29,0			35–50
Холестерин, ммоль/л	4,32	4,6	4,72	1,7–5,2
Триглицериды, ммоль/л	2,54	2,56	1,58	0–1,69
Билирубин общий, мкмоль/л	4,6	3,8	4,3	1,3–20,5
Глюкоза, ммоль/л	4,93	4,37	3,66	3–5,55
Железо, мкмоль/л	1,85	34,1	7,1	4,5–27,9
Трансферрин, г/л	2,86			1,91–3,15
Ферритин, нг/мл		289,5	389,0	15–120

по измененному пищеводу, контуры неровные, четкие, рельеф слизистой изменен за счет утолщенных продольных складок, перистальтика обычная. Кардия расположена выше обычного, над диафрагмой, с расширением нижней трети пищевода над диафрагмой с максимальным расширением над диафрагмой до 3 см, где длительное время в складках задерживается контрастное вещество. Складки кардии утолщены, не смыкаются полностью. При проведении пробы с водой определяется активный желудочно-пищеводный рефлюкс до верхней трети пищевода, с регургитацией в ротовую полость. После проведения пробы с водой пассивный желудочно-пищеводный рефлюкс не определяется. Положение желудка обычное. Начальная эвакуация в вертикальном положении изменена, замедленная, наступила через 25 мин. Лукови-

ца двенадцатиперстной кишки не увеличена, имеет правильную треугольную форму, несколько неровная по контуру. Начальные отделы тощей кишки расположены правильно, центрально и имеют обычный, перистый рисунок. Толстая кишка не расширена. Гаустрация неравномерная.

На рентгенограмме шейного отдела позвоночника (10.03.15) — функциональная нестабильность С_{II} — С_{IV} позвонков при «сгибании». На рентгенограмме носоглотки (26.03.15) — аденоиды I–II степени. На рентгенограмме околоносовых пазух — утолщение слизистой обеих верхнечелюстных пазух. Лобные пазухи не развиты. Консультация ЛОР-врача: двусторонний острый катаральный гайморит, аденоиды I степени. Рекомендации даны. Показаний к аденотомии нет.

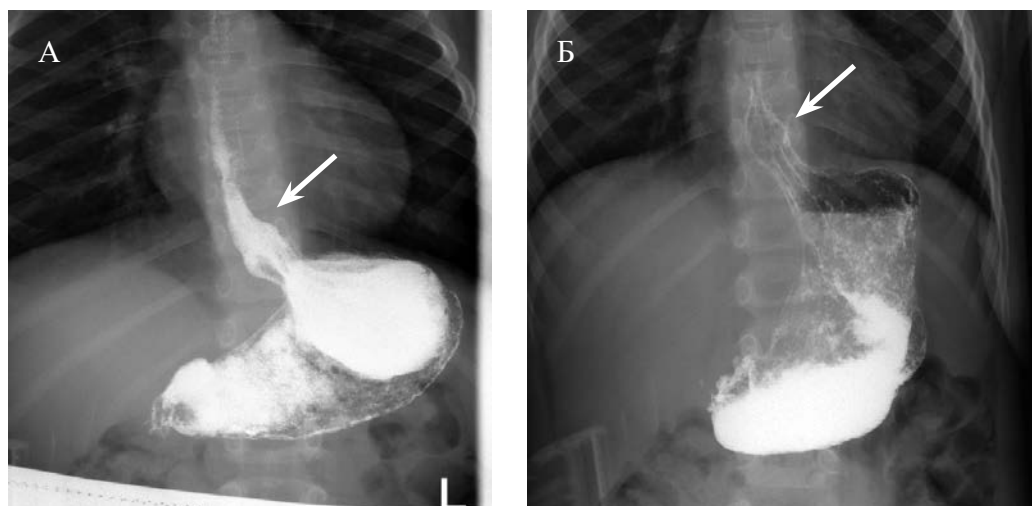


Рис. 1. Рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием у ребенка Г. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (стрелка).

Эхоэнцефалография (20.03.15): смещение срединных структур не выявлено. III желудочек 4 мм, пульсация 23%. Электроэнцефалография: на фоне диффузного нарушения корковой ритмики (по ирритативному типу) отмечаются признаки усиления активности диэнцефально-стволового уровня; эпилептиформной активности не выявлено. Консультация невролога: церебрастенический синдром.

Консультация торакального хирурга (25.03.15). На основании клинико-рентгенологической картины язвенно-геморрагического рефлюкс-эзофагита в сочетании с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы у ребенка диагностирован синдром Сандифера. Учитывая состояние ребенка (анемия, диспротеинемия, аденоиды I степени, частые ОРВИ), а также положительную динамику на фоне консервативной терапии, в настоящее время целесообразно продолжить консервативное лечение, через 2 мес провести плановое оперативное лечение.

В отделении получал терапию:

- стол ОВД (основной вариант диеты) 3 + Клинутрен 200 мл 3 раза в сутки, внутримышечно;
- феррум Лек 1,0 мл 1 раз в сутки, № 14;
- нексиум пеллеты по 10 мг 2 раза в сутки;
- фосфалюгель 1 пакет 3 раза в сутки;
- амоксициллин 250 мг 3 раза в сутки;
- домперидон 10 мг 3 раза в сутки;
- микразим 1 капсула 3 раза в сутки;
- фенибут 0,25 г 2 раза в сутки;
- лоратадин 1/2 таблетки 1 раз в сутки;
- щелочные ингаляции, микстура с алтеем 1 пакет 3 раза в сутки.

На фоне комплексной терапии отмечалась умеренная положительная динамика клинических симптомов (кашель купировался, эпизоды отрыжки стали реже, аппетит улучшился) и лабораторных показателей: нормализация уровня гемоглобина до 118,0 г/л, повышение уровня железа до 34,1 мкмоль/л, общего белка до 55,4 г/л.

Клинический диагноз. Синдром Сандифера (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, язвенно-геморрагический рефлюкс-эзофагит, кривошея). Гастродуоденит. Железодефицитная анемия средней степени тяжести. Функциональная нестабильность C_{II} – C_{IV} шейных позвонков. Церебрастенический синдром. Двусторонний острый катаральный гайморит. Аденоиды I степени.

Выписан с рекомендациями:

- соблюдение диеты (стол №5), режима питания + Клинутрен 200 мл 2 раза в сутки; контроль ежедневного опорожнения кишечника;
- нексиум (пеллеты) по 10 мг 2 раза в 8.00 и в 20.00 + гевискон 5 мл 2 раза в сутки после еды (обед, ужин) + креон 10 000 3 раза в сутки во время еды – 2 нед;
- фенибут 0,25 г 1/2 таблетки 2 раза в сутки – 2 нед, амоксициллин 250 мг 3 раза в сутки до 05.04.15, лоратадин 1/2 таблетки 1 раз в сутки – 10 дней;
- наблюдение участкового педиатра, гастроэнтеролога, ЛОР – врача;
- плановое оперативное лечение.

С 25.05.15 по 08.06.15. находился в 4-м хирургическом отделении ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова. При поступлении сохранялись жалобы на отрыжку, боли в животе, положение шеи на бок. Кожа, видимые слизистые чистые. Дыхание везикулярное проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

ФЭГДС: умеренная недостаточность кардии. Фибринозно-эрозивный эзофагит со стенозированием до 1 см на 24 см от резцов. Поверхностный гастродуоденит.

Рентгеноскопия пищевода, желудка с барием: пищевод свободно проходим для контраста. При тугом заполнении желудка контрастным веществом выявлена скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы больших размеров; проведена водно-сифонная проба,

при которой отмечается заброс контрастного вещества до нижней трети пищевода. Эвакуация из желудка не затруднена, своевременная. Двенадцатиперстная кишка расположена обычно, не расширена.

Клинический анализ крови от 29.05.15: гемоглобин 122 г/л; эр. $5,31 \cdot 10^{12}$; биохимический анализ крови от 29.05.15: альбумин 46,4 г/л; общий белок 73,8 г/л. Общий анализ мочи от 29.05.15: показатели в пределах нормы.

03.06.15 проведена операция — лапароскопическая фундопликация по Ниссену, хиатопластика. Выписан домой в удовлетворительном состоянии. Контакт с инфекционными больными не имел. Швы сняты на 5-е сутки. Рекомендации: наблюдение хирурга, гастроэнтеролога по месту жительства, домашний режим 10 дней, ограничение физической нагрузки на 1,5 мес, повторная госпитализация через 3 мес (бужирование).

Обсуждение

Представленный для обсуждения случай синдрома Сандифера (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит и кривошея) имеет типичную клиническую картину, на которую чаще обращают внимание неврологи из-за мышечной кривошеи, сочетающейся с причудливой позой и произвольными «извивающимися» движениями шеи, головы и иногда туловища [8, 9]. По данным неврологов и торакальных хирургов Республиканской детской клинической больницы, частота встречаемости синдрома Сандифера составляет 1,8%, соотношение мальчиков и девочек 4:1, возраст детей от 5 до 14 лет [10]. При этом у половины детей отмечается анемия со снижением уровня гемоглобина до 76–80 г/л, обусловленная как потерей крови при эрозивно-язвенном поражении пищевода, так и неполноценным однообразным рационом в виде протертых каш, супов, киселей (с преобладанием углеводов). Плотная пища вызывает резкую болезненность, поэтому дети отказываются от мяса, фруктов, что приводит к алиментарно-зависимому состоянию. Консервативная терапия включает фармакотерапию (прокинетики, антациды, антисекреторные препараты) и диетотерапию. При неэффективности консервативного лечения показано оперативное вмешательство: лапароскопическая фундопликация по Ниссену, хиатопластика [11].

Клинический пример 2.

Мальчик А., 6 лет 5 мес находился в 4-м педиатрическом (гастроэнтерологическом) отделении ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского с 08.06.15 по 25.06.15, куда был планово госпитализирован с жалобами на боли в животе, железодефицитную анемию с раннего возраста.

Наследственность не отягощена.

Анамнез жизни. Ребенок из религиозной семьи, от второй беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре, ОРВИ в III триместре, вторых в срок самостоятельных родов. Масса при рождении 4600 г,

длина 54 см. Оценка по Апгар 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 1 года, прикорм введен в возрасте 8 мес с общего стола. Не прививался ввиду категорического отказа родителей. Наблюдается аллергологом по поводу респираторного аллергоза, пищевой аллергии.

Анамнез заболевания. Впервые в возрасте 1 года в клиническом анализе крови было выявлено снижение содержания гемоглобина до 93 г/л, количества эритроцитов — до $3,52 \cdot 10^{12}$ /л. Не обследовался, терапию не получал. С 4 лет наблюдался у гастроэнтеролога по поводу болей в животе. В клиническом анализе крови уровень гемоглобина составлял 90 г/л, принимал Мальтофер в течение 2 мес, на фоне терапии гемоглобин повысился до 101 г/л. В дальнейшем мать к врачам не обращалась, ребенок не обследовался. У мальчика с раннего возраста отмечался избирательный аппетит, семья соблюдает посты. В конце мая 2015 г. мать повторно обратилась к гастроэнтерологу в связи с жалобами ребенка на боли в животе, стул со склонностью к запорам; рекомендована госпитализация.

При поступлении: состояние средней тяжести. Жалобы на боли в животе, неустойчивый стул, анемию с раннего возраста. Масса тела 21,8 кг, длина 117 см, физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы, видимые слизистые чистые, очень бледные. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Язык обложен белым налетом, больше у корня. Живот обычной формы, доступен глубокой пальпации, умеренно болезненный в эпигастрии. Стул со склонностью к запорам. Область ануса не изменена. Дизурии нет. Неврологический статус без видимой патологии, ребенок активен, охотно вступает в контакт.

Данные клинического обследования (табл. 3 и 4).

На фоне проводимой комплексной терапии — умеренная положительная динамика концентрации гемоглобина крови. Сохраняется тромбоцитоз.

Обращали на себя внимание исходные нормальные концентрации общего белка и альбумина, положительная динамика сывороточного железа на фоне терапии препаратом железа. Протеинограмма и коагулограмма (09.06.15) в пределах нормы; иммунограмма: IgA 1,68 г/л (1–2,3 г/л), IgM 0,86 г/л (0,6–2 г/л), IgG 8,81 г/л (8,2–10,7 г/л), IgE 3,099 Ед/мл (0–70 Ед/мл). С-реактивный белок 0,2 мг/л (0,1–8,2 мг/л). Анализ на HBsAg — отрицательный; серологический анализ крови к иерсиниозу, псевдотуберкулезу — отрицательный. Общий анализ мочи — без патологии, амлаза мочи — 177 Ед/л (0–380 Ед/л). Копрограмма: цвет коричневый, жирные кислоты в большом количестве, клетчатка неперевариваемая — в небольшом количестве, лейкоциты 0–2 в поле зрения, эпителий единичные клетки в поле зрения, слизь в небольшом количестве; анализ кала на кальпротектин (19.06.2015) — 992,8 мг/кг (0–50 мг/кг); анализ кала на яйца гельминтов и простейших, соскоб на энтеро-

биоз — отрицательный; посев кала на условно-патогенную флору — роста микрофлоры нет.

Мать от проведения инвазивных исследований категорически отказалась, фиброгастродуоденоскопия и колоноскопия не проводились. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек патологии не выявлено.

Рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием от 11.06.15 (рис. 2). Бариевая взвесь свободно проходит по пищеводу. Желудок натощак пуст, большой. Эвакуация не нарушена. Луковица двенадцатиперстной кишки обычная, расположена на уровне L_{III} позвоночника. Дуоденоюнальный переход проходим. Отмечаются выраженные изменения тощей кишки, определяются стриктурированные участки

тощей кишки, некоторые из них на длительном протяжении, где изменен рельеф слизистой за счет округлых теней различного диаметра на фоне продольной складчатости. Убедительных данных о наличии стенозов на момент исследования не выявлено. Пассаж бария не изменен. Гаустрация толстой кишки сохранена, положение ее ниже обычного, кишка не расширена. Заключение: типичная рентгенологическая картина болезни Крона с поражением тощей кишки. Рекомендовано повторить исследование через 3–6 мес.

На основании проведенного обследования был поставлен **клинический диагноз**: болезнь Крона с поражением тощей кишки. Гастроптоз. Колоноптоз. Железодефицитная анемия II степени. Согласно установленному диагнозу показано назначение гор-

Таблица 3. Клинический анализ крови

Показатель	08.06.15	15.06.15	23.06.15	Норма
Гемоглобин, г/л	72	78,2	85	113–140
Эритроциты · 10 ¹² /л	4,7	4,7	5,32	3,5–4,7
Тромбоциты · 10 ⁹ /л	515	440	521	160–390
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	7,9	6,5	8,5	5–12
Нейтрофилы, %:				
палочкоядерные	1	2	1	0,5–5
сегментоядерные	28	28	31	36–65
Эозинофилы, %	8	18	11	1–5
Лимфоциты, %	57	49	50	50
Моноциты, %	3	3	7	2–11
СОЭ, мм/ч	3	5	12	2–12
Анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия — умеренно				

Таблица 4. Биохимический анализ крови

Показатель	09.06.15	23.06.15	Норма
АЛТ, Ед/л	12	11	До 40
АСТ, Ед/л	23	23	До 40
Щелочная фосфатаза, Ед/л	164		До 500
ГГТ, Ед/л	9	10	9–64
Амилаза, Ед/л	56	51	17–155
Общий белок, г/л	66,0	70	64–86
Альбумин, г/л	41,8		35–50
Мочевина, ммоль/л	5		1,7–8,3
Креатинин, мкмоль/л	41,5		44–110
Холестерин, ммоль/л	2,69		1,7–5,2
Триглицериды, ммоль/л	0,44		0–1,69
Билирубин общий, мкмоль/л	3,8		1,3–20,5
Глюкоза, ммоль/л	5,01		3–5,55
Железо, мкмоль/л	1,7	10,6	4,5–27,9
Трансферрин, г/л	3,89	3,83	1,91–3,15

мональной терапии (преднизолон 1 мг/кг в сутки), цитостатической терапии (азатиоприн 1 мг/кг в сутки), препаратов 5-аминосалициловой кислоты (пентаса 70 мг/кг в сутки), препаратов железа (феррум Лек 1,0 мл внутримышечно через день).

Получал лечение:

- Стол ОВД СД + дополнительно 100 г мяса;
- дюфалак 5 мл 2 раза в день;
- феррум Лек 1,0 мл внутримышечно через день;
- фосфалюгель 1 пакет 3 раза в день;
- тримедат 50 мг 3 раза в день;
- кетотифен 1 мг 2 раза в день;
- лоратадин $\frac{1}{2}$ 1 раз в день с 09.06.15 по 25.06.15;
- пентаса 500 мг 3 раза в день с 19.06.15 по 25.06.15.

Мать отказалась от продолжения лечения в условиях гастроэнтерологического отделения по семейным обстоятельствам (запланированный отдых в условиях инсоляции с 27.06.2015), поэтому назначение гормональной и цитостатической терапии представлялось нецелесообразным. Проведена беседа с матерью о вреде инсоляции для ребенка с болезнью Крона. Рекомендовано дальнейшее наблюдение, обследование и коррекция терапии в Городском центре воспалительных заболеваний кишечника (Морозовская детская городская клиническая больница).

Обсуждение

Поскольку всасывание железа у большинства людей (особенно у детей) ограничено, его поступление с пищей едва покрывает текущую потребность организма, и в результате неправильного питания или заболеваний довольно легко развивается дефицит железа. Наличие у неадекватно питающегося ребенка синдрома анемии грудного возраста (уровень гемоглобина 93 г/л), который недостаточно и, самое главное, кратковременно купировался препаратами железа, должно привлечь внимание участкового педиатра, несмотря на девиантное поведение матери.

Выраженная бледность кожи и слизистых оболочек в сочетании с незначительным повышением уровня гемоглобина с 90 до 101 г/л на фоне двухмесячного курса терапии препаратами железа (Мальтофер) предполагает поиск других причин железодефицитной анемии, помимо алиментарных. Следует помнить, что нарушение всасывания железа встречается при поражении тонкой кишки различного генеза. Для детского возраста наиболее часто встречающимися следует признать пищевую аллергию, целиакию, глистно-паразитарные заболевания, а также болезнь Крона и синдром короткой кишки [12–16].

Обращает на себя внимание закономерное развитие пищевой аллергии и респираторного аллергоза у ребенка с поздним и неправильным введением прикорма продуктами с общего стола. Современные рекомендации предусматривают начало введения прикорма с возраста 4,5–6 мес. В питании детей

целесообразно использовать продукты промышленного выпуска, которые изготавливаются из высококачественного сырья, соответствуют строгим гигиеническим требованиям к показателям безопасности, имеют гарантированный химический состав, в том числе и витаминно-минеральный, независимо от сезона. Кроме этого, продукты прикорма промышленного производства обогащаются биологически активными компонентами, такими как витамины, минеральные вещества, про- и пребиотики и др. Одним из лидеров производства прикормов является компания ОАО «ПРОГРЕСС», выпускающая широкий ассортимент продуктов для детей раннего возраста под маркой «ФрутоНяня». Детское питание данного бренда включает гипоаллергенные продукты «ПЕРВОГО ВЫБОРА» для введения прикорма в каждой отдельной категории: однокомпонентные овощные, фруктовые пюре, безмолочные сухие каши, обогащенные 12 витаминами, а также железом, йодом и цинком, однокомпонентные мясные пюре и соки. Также под торговой маркой «ФрутоНяня» выпускаются моно- и поликомпонентные продукты прикорма – для расширения рациона питания ребенка раннего возраста.

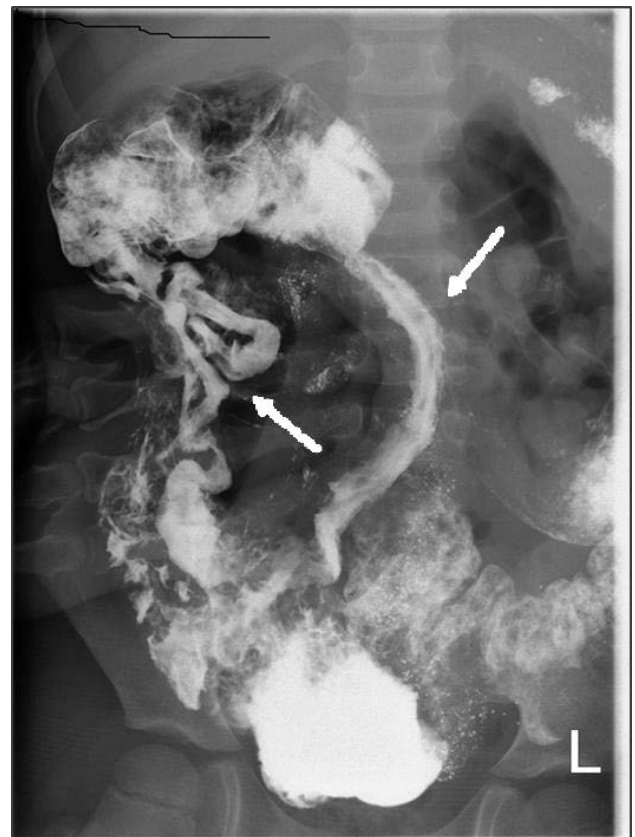


Рис. 2. Рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием у ребенка А. с болезнью Крона.

Стриктурированные участки тощей кишки (стрелки), некоторые из них на длительном протяжении. Рельеф слизистой изменен за счет округлых теней различного диаметра на фоне продольной складчатости.

Заключение

Несмотря на то что железодефицитная анемия у детей является достаточно хорошо изученной проблемой и при внимательной оценке клинических и лабораторных данных не представляет трудностей для диагностики, она по сей день остается широко распространенной патологией во всем мире. Данное состояние всегда требует настороженного отношения и своевременного лечения, так как железо имеет исключительное важное значение для растущего организма ребенка. Однако не следует забывать, что прежде чем назначать

препараты железа, необходимо установить и по возможности ликвидировать непосредственную причину, которая привела к развитию данной патологии [17, 18]. Нужно четко понимать, что железо-дефицитная анемия — это заболевание, при правильной терапии которого наступает полное выздоровление! Неэффективность же терапии препаратами железа, при их хорошей переносимости, может быть обусловлена неправильно поставленным диагнозом, нарушением усвоения препарата или наличием неучтенных заболеваний, наиболее частыми среди которых являются заболевания желудочно-кишечного тракта [19].

ЛИТЕРАТУРА

- McLean E., Cogswell M., Egli I. et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr* 2009; 12: 444–454.
- World Health Organization. Conclusions and recommendations of the WHO consultation on prevention and control of iron deficiency in infants and young children in malaria-endemic areas. *Food Nutr Bull* 2007; 28: S621–S627.
- Cotta R.M., Oliveira Fde C., Magalhães K.A. et al. Social and biological determinants of iron deficiency anemia. *Cad Saude Publica* 2011; 27: Suppl. 2: S309–S320.
- DeLoughery T.G. Microcytic anemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 14:1324–1331.
- De-Rigil L.M., Jefferds M.E., Sylvestsky A.C., Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12:CD009085.
- Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60: 10: 1309–1316.
- Эрман М.В. Железодефицитные анемии у детей. *Вопр практ педиат* 2014; 9: 1: 1–4. (Ehrman M.V. Iron deficiency anemia in children. *Vopr prakt pediat* 2014; 9: 1: 1–4.)
- Kostakis A., Manjunatha N.P., Kumar A., Moreland E.S. Abnormal head posture in a patient with normal ocular motility: Sandifer syndrome. *J Pediat Ophthalmol Strabismus* 2008; 45: 1: 57–58.
- Lehwald N., Krausch M., Franke C. et al. Sandifer syndrome—a multidisciplinary diagnostic and therapeutic challenge. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 3: 203–206.
- Бобылова М.Ю., Козловский А.С., Полюдов С.А. и др. Синдром Сандифера под «маской» кривошеи. *Педиатрия* 2009; 87: 3: 144–147. (Bobulova M.Yu., Kozlovskiy A.S., Polyudov C.A. et al. Syndrome Sandifer under the “mask” of torticollis. *Pediatrya* 2009; 87: 3: 144–147.)
- Frankel E.A., Shalaby T.M., Orenstein S.R. Sandifer syndrome posturing: relation to abdominal wall contractions, gastroesophageal reflux, and fundoplication. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 4: 635–640.
- Kullnigg S., Gasche C. Systemic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1507–1523.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Субботина Ю.С. Трудности диагностики железодефицитной анемии. *РЖГГК* 2014; 24: 3: 98–103. (Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Subbotina Yu.S. Difficulties in the diagnosis of iron deficiency anemia. *RZHGGK* 2014; 24: 3: 98–103.)
- Gasche C., Kullnigg S. Intravenous Iron in Inflammatory Bowel Disease. *Semin Hematol* 2006; 43: 4: (6): 18–22.
- Evstatiev R., Marteau F., Iqbal T. et al. FERGICor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 846–853.
- Guidi G.C., Santonastaso C.L. Advancements in anemias related to chronic conditions. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 9: 1217–1226.
- Bailie G.R. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in correcting iron-deficiency anemia: a review of randomized controlled trials across different indications. *Arzneimittelforschung* 2010; 60:386–398.
- Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика. Методические рекомендации. М 2006; 25. (Gorodetskiy V.V., Godulyan O.V. Iron deficiency and iron deficiency anemia: treatment and diagnosis. Methodical recommendations. М 2006; 25.)
- Zhu A., Kaneshiro M., Kaunitz J.D. Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 548–559.

Поступила 17.08.15

Метаболическая активность кишечной микрофлоры и характер сенсibilизации при различных видах вскармливания у здоровых детей

С.В. Богданова, Т.Б. Сенцова, С.Н. Денисова, Л.И. Ильенко, В.А. Ревякина, О.В. Тарасова, О.О. Черняк

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; Городская поликлиника №219, Москва; ФГБУ «НИИ питания» РАМН, Москва

The metabolic activity of the enteric microflora and the pattern of sensitization in different types of feeding in healthy infants

S.V. Bogdanova, T.B. Sentsova, S.N. Denisova, L.I. Ilenko, V.A. Revyakina, O.V. Tarasova, O.O. Chernyak

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; City Polyclinic Two Hundred and Nineteen, Moscow; Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель работы: изучение метаболической активности кишечной микрофлоры и частоты сенсibilизации к молочным белкам при различных видах вскармливания у здоровых детей Москвы. Под наблюдением находились 200 практически здоровых детей. В зависимости от характера вскармливания были выделены 100 детей на искусственном вскармливании (основная группа) и 100 — на естественном вскармливании (группа сравнения). В 1-ю подгруппу основной группы входил 51 ребенок, получавший формулы на основе новозеландского козьего молока с пребиотиками, во 2-ю подгруппу — 49 детей, получавших смеси на основе сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками. Исследование метаболической активности кишечной микрофлоры проводилось методом газожидкостной хроматографии; концентрацию аллергенспецифических IgE- и IgG-антител к белкам коровьего и козьего молока в копрофильтратах до и на фоне приема смесей с пребиотиками определяли с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа с применением специальных тест-систем фирмы Allergopharma (Германия). Использование смесей с пребиотиками приводило к увеличению концентрации уксусной, масляной кислот, анаэробного индекса в обеих подгруппах. Однако наиболее высокие показатели в копрофильтратах наблюдались у детей 1-й подгруппы и у детей, находившихся на грудном вскармливании. Анализ показателей аллергенспецифических IgE- и IgG-антител до приема смесей показал, что уровень латентной сенсibilизации к белку козьего молока был значительно ниже, чем к белку коровьего молока (+1 класс и +2 класс соответственно). У детей 1-й подгруппы отмечалась более выраженная динамика снижения частоты латентной сенсibilизации к этим видам белка. Таким образом, наиболее выраженная благоприятная динамика изученных показателей наблюдалась у детей, получавших грудное молоко или смеси на основе новозеландского козьего молока с пребиотиками.

Ключевые слова: здоровые дети, летучие жирные кислоты, пищевая сенсibilизация, питание.

Objective: to investigate the metabolic activity of the enteric microflora and the rate of milk protein sensitization during different types of feeding in healthy infants of Moscow. A total of 200 apparently healthy children were followed up. According to feeding patterns, there were 100 formula-fed babies (a study group) and 100 breast-fed ones (a comparison group). Subgroup 1 of the study group included 51 infants receiving formulas based on New Zealand goat's milk with prebiotics; Subgroup 2 consisted of 49 infants having formulas based on cow's milk-serum proteins with prebiotics. The metabolic activity of the enteric microflora was investigated by gas liquid chromatography; the concentrations of allergen-specific IgE and IgG antibodies against cow's and goat's milk proteins in coprofiltrates were determined by noncompetitive enzyme immunoassay using special test systems (Allergopharma, Germany) before and during the ingestion of the formulas with prebiotics. The use of the formulas containing prebiotics led to increases in acetic acid and butyric acid concentrations and anaerobic index in both subgroups. However, their highest values in the coprofiltrates were observed in Subgroup 1 and breast-fed infants. Analysis of allergen-specific IgE and IgG antibodies before formula indigestion showed that the level of latent sensitization to goat's milk protein was substantially lower than that to cow's milk protein (+ Class 1 and + Class 2, respectively). Subgroup 1 showed a more pronounced tendency to decrease the rate of latent sensitization to these types of protein. Thus, the most pronounced positive tendency in the examined indicators was observed in babies receiving breast milk or formulas based on New Zealand goat's milk with prebiotics.

Key words: healthy infants, volatile fatty acids, food sensitization, feeding.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:135–142

Адрес для корреспонденции: Богданова Светлана Владимировна — врач-педиатр Городской поликлиники №219
125373 Москва, б-р Яна Райниса, д. 47
Ильенко Лидия Ивановна — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Тарасова Ольга Владимировна — асс. той же каф.
117997 Москва, ул.Островитянова, д. 1
Денисова Светлана Николаевна — д.м.н., проф. той же каф., врач-педиатр Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29
Сенцова Татьяна Борисовна — д.м.н., проф., зав. лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии Клиники НИИ питания РАМН
Ревякина Вера Афанасьевна — д.м.н., проф., зав. аллергологическим отделением того же учреждения
115446 Москва, Каширское шоссе, д. 21
Черняк Ольга Олеговна — мл.н.с. лаборатории клинической биохимии и аллергологии НИИ питания РАМН
109240 Москва, Устьинский проезд, 2/14

Одним из основополагающих факторов, влияющих на возникновение аллергических заболеваний, является характер вскармливания новорожденного ребенка. Общеизвестны преимущества грудного вскармливания для ребенка, которые включают повышенную устойчивость к действию инфекций, сниженный риск развития избыточной массы тела, сахарного диабета, бронхиальной астмы. При невозможности питания грудным молоком используются адаптированные формулы на основе белков коровьего или козьего молока, обеспечивающих адекватный рост и развитие младенцев. Известно, что белок коровьего молока является одним из первых аллергенов, с которым сталкивается грудной ребенок [1,2]. Доказано, что белки коровьего молока устойчивы к протеолизу в кишечнике, чем и объясняется их высокая аллергенность. Устойчивость β -лактоглобулина для пищеварительных ферментов составляет 60 мин, других белковых фракций — около 8 мин; для сравнения расщепление растительных белков занимает около 15 с [3].

В последнее время были проведены исследования, доказывающие гипоаллергенные свойства козьего молока [4–6], которое отличается от коровьего по составу сывороточных белков, содержанию казеиновых фракций и, как результат, по иммунным свойствам [7,8]. Показано, что молоко коз из Новой Зеландии приближено по составу к женскому мо-

локу из-за присутствия в нем незначительного количества α -S1-казеина, а β -казеин представлен основным казеиновым белком; время переваривания белков казеиновой и сывороточной фракций козьего молока составляет 20 мин в отличие от белков коровьего молока. Существующие немногочисленные публикации об аллергенности козьего молока противоречивы и касаются в основном цельномолочных продуктов на основе козьего молока — высококазеиновых козых сыров [9]. До настоящего времени сведений о сенсibilизации и частоте аллергических реакций у здоровых детей при употреблении адаптированных смесей на основе козьего молока в доступной литературе нет.

Многочисленные исследования указывают на то, что нарушение колонизационной резистентности кишечника, связанное с изменением состава постоянной микрофлоры, способствует росту патогенных и условно-патогенных бактерий, нарушению основных функций, что приводит к формированию кишечного дисбиоза и появлению риска развития пищевой аллергии [10–12]. Возникающие при этом нарушения вызывают повреждения пищеварительного барьера слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что сопровождается снижением продукции секреторного IgA и способствует повышенному накоплению гистамина, кининов, противовоспалительных цитокинов. Эти процессы приводят к увеличению про-



ВЫРАСТИМ ЗДОРОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ВМЕСТЕ!

Смеси НЭННИ® - это современные полностью адаптированные формулы на основе натурального цельного козьего молока из фермерских хозяйств Новой Зеландии.

БИБИКАШИ® детские каши на основе козьего молока и смеси НЭННИ, с добавлением комплекса растительных пребиотиков.

Фруктовые и овощные пюре БИБИКОЛЬ® монокомпонентные и поликомпонентные детские пюре 9 видов. Без добавления соли, сахара, крахмала, глютена. Гарантированное отсутствие пестицидов.

Фруктово-молочное пюре БИБИКОЛЬ® - готовое блюдо прикорма 5 видов с высокой питательной и энергетической ценностью на основе козьего творога и фруктов. Без добавления соли, сахара, глютена.

Эффективность и безопасность всех продуктов БИБИКОЛЬ клинически доказана

горячая линия 8 800 200 888 0

www.bibicall.ru

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. Перед введением прикорма посоветуйтесь с врачом. Адаптированные смеси на основе натурального новозеландского козьего молока НЭННИ Классика рекомендованы к употреблению детям от 0 до 6 месяцев. Кукурузная БИБИКАША на основе козьего молока и смеси НЭННИ рекомендована к употреблению с 5 месяцев. Тыквенное пюре БИБИКОЛЬ рекомендовано к употреблению с 5 месяцев. Грушевое пюре БИБИКОЛЬ рекомендовано к употреблению с 4 месяцев. Продукт БИБИКОЛЬ манго, банан и козий творожок рекомендован к употреблению с 6 месяцев. Реклама. Товар сертифицирован.

ницаемости слизистой оболочки для аллергенов и их усиленному всасыванию, что является одним из значимых пусковых механизмов сенсibilизации.

Исследования последних лет показали, что эффективность пробиотиков выражается в иммуномодулирующем действии на эпителиальные и дендритные клетки субэпителиального слоя, где они влияют на рецепторы, продуцирующие цитокины, увеличивая их количество и активируя регуляторные Т-клетки [13,14]. Установлено, что *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus johnsonii* могут индуцировать оральную толерантность, которая зависит от переваривания в желудочно-кишечном тракте и обработки антигена [15]. Существуют данные об участии пробиотиков в разрушении антигена в кишечнике, способности уменьшать интестинальную проницаемость (предупреждая проникновение аллергенов), стимулировать синтез IgA [16–19]. Однако неоспоримым остается тот факт, что только грудное вскармливание способствует колонизации кишечника новорожденных и грудных детей бифидодоминантной микрофлорой. Этот эффект в том числе обеспечивается олигосахаридами грудного молока — пребиотиками, которые не расщепляются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и стимулируют рост бифидобактерий в толстой кишке [20].

Целью работы явилась оценка влияния вида вскармливания на формирование микробиоценоза кишечника и пищевой сенсibilизации к белкам коровьего и козьего молока у детей первого года жизни Москвы.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 200 практически здоровых детей обоих полов (129 мальчиков и 71 девочка) в возрасте от 2 мес до 1 года. Наблюдение за детьми проводилось в городской поликлинике №219 Москвы. В зависимости от характера вскармливания были выделены 100 детей на искусственном вскармливании (основная группа) и 100 младенцев на естественном вскармливании (группа сравнения). Дети на искусственном вскармливании в зависимости от вида получаемой смеси были разделены на две подгруппы. В 1-ю подгруппу входили дети, получавшие формулы НЭННИ на основе новозеландского козьего молока с пребиотиками (51 ребенок), во 2-ю подгруппу были включены дети, получавшие смеси на основе сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками (49 детей). Отягощенный по аллергии анамнез у детей, находившихся как на искусственном, так и на естественном вскармливании, встречался с одинаково высокой частотой в 73,7 и 74%¹ случаев соответственно. Частота аллергических заболеваний у матерей также была одинаковой

в обеих группах младенцев (41,2 и 41% соответственно), аллергические заболевания у отцов имели место у 26,3% детей основной группы и у 15% в группе сравнения, болели оба родителя у 9,4% детей основной группы и 19% младенцев в группе сравнения.

В 1-й подгруппе патологическое течение беременности было у 11 (61,1%) женщин, во 2-й — у 16 (55,2%), в группе сравнения (естественное вскармливание) — у 21 (47,7%) женщины. Патологическое течение родов имело место у 3 (16,6%) матерей 1-й подгруппы детей, у 4 (13,7%) — из 2-й подгруппы и у 5 (11,3%) — в группе сравнения.

Биохимическое исследование метаболической активности кишечной микрофлоры по данным летучих жирных кислот проводилось методом газожидкостной хроматографии. Показатели аллергенспецифических IgE- и IgG-антител в копрофильтратах у детей определяли с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа с применением специальных тест-систем фирмы Allergopharma (Германия).

Обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc. (США) для персонального компьютера. Для анализа полученных результатов определяли средние значения признака (M), стандартные ошибки среднего (m). Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Стьюдента (t) для независимых и связанных выборок при значениях вероятности $p < 0,05$. Для сравнения показателей у больных до и после лечения также проводилось вычисление критерия Гехана—Вилкоксона, непараметрического аналога парного критерия Стьюдента (t -критерий для зависимых выборок), основанного на рангах. Различия между показателями расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$ или статистически высокозначимые — при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

При анализе показателей летучих жирных кислот у 200 детей на разных видах вскармливания были получены различия в наблюдаемых подгруппах. У детей двух подгрупп (искусственное вскармливание) до приема смесей с пребиотиками концентрация уксусной кислоты была снижена: в 1-й подгруппе в 1,1 раза, во 2-й подгруппе в 1,2 раза, что указывало на угнетение и снижение метаболической активности анаэробной микрофлоры кишечника. В группе сравнения (естественное вскармливание) показатель уксусной кислоты имел нормальное значение. На фоне приема смесей с пребиотиками в 1-й подгруппе отмечалось достоверное повышение уровня уксусной кислоты ($p \leq 0,05$), во 2-й подгруппе наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя.

Концентрация пропионовой кислоты до приема смесей с пребиотиками у детей 1-й подгруппы была ниже нормы в 1,1 раза, что указывало на угнетение основных продуцентов из-за дефицита в рацио-

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

не питания пищевых волокон, преобладания в нем легко сбраживаемых простых углеводов и энергодефицита колоноцитов. Во 2-й подгруппе детей содержание пропионовой кислоты в кале было выше нормы в 1,3 раза, в группе сравнения — соответствовало нормальным значениям. На фоне приема смесей на основе новозеландского козьего молока с пребиотиками в 1-й подгруппе отмечалось незначительное увеличение показателя пропионовой кислоты, а во 2-й подгруппе (смеси на основе сывороточных белков коровьего молока) отмечалось достоверное повышение ее показателей ($p \leq 0,05$).

Показатели масляной кислоты до приема исследуемых смесей превышали норму в 1-й подгруппе в 1,5 раза, во 2-й подгруппе в 1,2 раза, в группе сравнения соответствовали возрастным нормам. Изменение концентрации масляной кислоты в кале детей двух подгрупп свидетельствовало о снижении всасывательной функции слизистой оболочки толстой кишки и преобладания процессов брожения при колонизации условно-патогенной флорой. На фоне получения смесей с пребиотиками в обеих подгруппах значительных изменений этих показателей не наблюдалось.

Общий уровень метаболитов в кале был также ниже физиологической нормы в обеих подгруппах детей до приема смесей с пребиотиками, в группе сравнения — приближался к нормальным значениям. У детей обеих подгрупп на фоне приема смесей с пребиотиками отмечалось достоверное повышение

общего уровня летучих жирных кислот ($p \leq 0,03$, $p \leq 0,05$ соответственно), что свидетельствовало о нормализации функциональной активности нормальной кишечной микрофлоры.

При сравнении содержания летучих жирных кислот до и на фоне приема смесей на основе новозеландского козьего молока с пребиотиками (1-я подгруппа) показатели уксусной кислоты приближались к нормальным значениям ($p \leq 0,05$), концентрация масляной кислоты, общий уровень метаболитов анаэробного индекса были также выше по сравнению с таковыми у детей, получавшими смесь на основе белка коровьего молока с пребиотиками. Полученные результаты в 1-й подгруппе детей, получавших смеси НЭННИ на основе новозеландского козьего молока, свидетельствовали о более высокой активности бифидо- и лактобактерий, хорошей утилизации уксусной и масляной кислот колоноцитами и другими видами микрофлоры, обеспечивавших потребность клетки в энергии, изменении родового состава микрофлоры, анаэробно-аэробных популяций микроорганизмов, приводивших к нормализации окислительно-восстановительного потенциала среды, что обеспечивало условия для активизации облигатной микрофлоры, и восстановлению микробного протеолиза. Кроме того, как представлено в табл. 1, показатели детей 1-й подгруппы приближались к таковым у младенцев из группы сравнения (естественное вскармливание).

Таблица 1. Показатели летучих жирных кислот в копрофильтратах у детей ($M \pm m$)

Летучие жирные кислоты	Нормативные показатели [6, 7]	Искусственное вскармливание				Группа сравнения (естественное вскармливание), $n=100$
		1-я подгруппа (смеси на основе козьего молока), $n=51$		2-я подгруппа (смеси на основе коровьего молока), $n=49$		
		исходно	на фоне приема смеси	исходно	на фоне приема смеси	
Уксусная, мг/г	3,02	2,76±0,43	3,65±0,3*	2,61±0,41	2,89±0,42**	3,23±0,37
Пропионовая, мг/г	0,56	0,49±0,1	0,56±0,1	0,74±0,1*	0,64±0,1	0,54±0,1
Масляная, мг/г	0,22	0,32±0,05	0,37±0,06	0,27±0,03	0,25±0,04	0,21±0,04
Изокислоты, мг/г	0,62	0,26±0,03	0,19±0,02	0,23±0,03	0,19±0,03	0,28±0,03
Уксусная, отн. ед.	0,61	0,89±0,02	0,79±0,02	0,86±0,04	0,76±0,03	0,69±0,02
Пропионовая, отн. ед.	0,178	0,13±0,01	0,11±0,01	0,15±0,02	0,17±0,02	0,14±0,02
Масляная, отн. ед.	0,165	0,09±0,01	0,1±0,01	0,15±0,01	0,07±0,01	0,12±0,01
Изо Сп, отн. ед.	0,044	0,05±0,01	0,07±0,01	0,08±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01
Изо Сп/Сп, отн. ед	0,28	1,1±0,35	1,3±0,36	0,78±0,16	0,92±0,14	0,61±0,21
Общее содержание $\Sigma(C2+\dots C6)$, мг/г	4,1	3,63±0,46	4,83±0,4*	3,74±0,4*	4,03±0,49**	4,21±0,46
Анаэробный индекс, мг/г	0,29	-0,4±0,02	-0,3±0,03	-0,49±0,07	-0,39±0,08	0,29±0,03

Примечание. * — различия до и на фоне диетотерапии достоверны ($p \leq 0,03$); ** — различия между подгруппами детей достоверны ($p \leq 0,05$). Сп — летучие жирные кислоты.

У наблюдавшихся детей было проведено определение концентрации аллергенспецифических IgE- и IgG-антител к белкам коровьего молока и козьему молоку в копрофильтратах на фоне грудного вскармливания (группа сравнения), а также до и на фоне приема смесей с пребиотиками (основная группа). Сравнительный анализ показал, что у 200 наблюдаемых детей частота обнаружения аллергенспецифических IgE-антител к белкам коровьего и козьего молока составляла 45,5% (91 ребенок) и 27% (54 ребенка) соответственно. Частота встречаемости аллергенспецифических IgG-антител к белкам коровьего и козьего молока у этих детей была ниже — 21,5% (43 ребенка) и 12% (24 ребенка) соответственно. Обращала на себя внимание одинаковая частота латентной сенсibilизации у детей, находящихся как на искусственном, так и на естественном вскармливании, что, вероятно, связано с повышенным употреблением молочных продуктов кормящими материями в период беременности и кормления грудью. Кроме того, у наблюдавшихся детей на искусственном и естественном вскармливании частота латентной сенсibilизации к белку козьего молока была ниже в 1,7–1,8 раза по сравнению с частотой сенсibilизации к белкам коровьего молока (табл. 2).

У детей на искусственном вскармливании проводился сравнительный анализ влияния адаптированных смесей НЭННИ на основе новозеландского козьего молока (1-я подгруппа) и формул на основе

сывороточных белков коровьего молока (2-я подгруппа) на динамику показателей латентной сенсibilизации к молочным белкам. В 1-й подгруппе детей при сравнении частоты обнаружения аллергенспецифических IgE-антител до и на фоне приема смесей частота встречаемости IgE-антител к белкам коровьего молока снизилась с 35,2 до 13,7%, к казеину — с 19,6 до 11,8%, к β -лактоглобулину — с 21,5 до 11,8%, к α -лактоглобулину — с 17,6 до 9,8%, к козьему молоку — с 19,6 до 9,8%. На фоне приема этих смесей у детей преобладала низкая степень латентной сенсibilизации (+1) — у 71,4%, а умеренная степень (+2) была у 28,6% человек.

Во 2-й подгруппе до и на фоне приема смесей на основе сывороточных белков коровьего молока частота обнаружения IgE-антител к белкам коровьего молока снизилась с 59,1 до 20,4%, к казеину — с 28,5 до 16,3%, к β -лактоглобулину — с 26,5 до 14,2%, α -лактоглобулину — с 26,5 до 20,4%, к козьему молоку — с 28,5 до 12,2%. При этом у детей отмечалась достаточно высокая частота умеренной степени латентной сенсibilизации (+2) — у 60%, а низкая степень сенсibilизации (+1) наблюдалась у 40% детей (см. табл. 2; табл. 3).

В обеих подгруппах детей до и на фоне приема смесей не было обнаружено значимого снижения частоты обнаружения аллергенспецифических IgG-антител к белкам коровьего молока, его фракциям и к козьему молоку. При этом в 1-й подгруппе детей,

Таблица 2. Частота встречаемости аллергенспецифических IgE- и IgG-антител к белкам коровьего молока и козьему молоку в копрофильтратах у детей до приема адаптированных смесей

	Искусственное вскармливание				Группа сравнения (естественное вскармливание)	
	1-я подгруппа (смеси на основе козьего молока)		2-я подгруппа (смеси на основе коровьего молока)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аллергенспецифические IgE-антитела к:						
БКМ	18	35,2	29	59,1	44	44
казеину	10	19,6	14	28,5	35	35
α -ЛГ	9	17,6	13	26,5	28	28
β -ЛГ	11	21,5	15	30,6	31	31
КМ	10	19,6	14	28,5	30	30
Аллергенспецифические IgG-антитела к:						
БКМ	11	21,5	13	26,5	19	19
казеину	10	19,6	13	26,5	16	16
α -ЛГ	9	17,6	15	30,6	14	14
β -ЛГ	11	21,5	14	28,5	17	17
КМ	5	9,8	8	16,8	11	11

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: БКМ — белки коровьего молока; ЛГ — лактоглобулин; КМ — козье молоко.

получавших смеси НЭННИ, преобладала низкая степень сенсибилизации к белкам коровьего молока (+1) — у $\frac{2}{3}$ младенцев, а во 2-й подгруппе преобладала умеренная степень сенсибилизации к белкам коровьего молока (+2) — также у $\frac{2}{3}$. Кроме того, у детей 1-й подгруппы на фоне приема смесей преобладала низкая степень латентной сенсибилизации (+1) к белку козьего молока, а у детей 2-й подгруппы сохранялась умеренная степень сенсибилизации (+2) к этому виду белка по данным IgG-антител (см. табл. 2, 3).

Таким образом, у детей 1-й подгруппы на фоне приема смесей на основе новозеландского козьего молока отмечалась более выраженная динамика снижения частоты встречаемости аллергенспецифических IgE-антител к белкам коровьего и козьего молока. При этом имело место преобладание низкой степени сенсибилизации (+1) к указанным видам белка. Несмотря на наличие аллергенспецифических IgE-антител к белку козьего молока у 19,6% детей, получавших смеси на основе козьего молока (1-я подгруппа), аллергические проявления в виде высыпаний на коже отмечались только у одного (5,5%) ребенка. Полученные данные указывают на профилактические свойства смесей НЭННИ на основе козьего молока при наличии латентной сенсибилизации к белкам коровьего молока у детей.

У детей 2-й подгруппы, получавших смесь на основе сывороточных белков коровьего молока, динамика снижения частоты выявления аллергенспецифических

IgE-антител к белкам коровьего молока была менее выражена и сохранялась достаточно высокая частота умеренной степени сенсибилизации к этим белкам. При этом у 4 (13,7%) младенцев из 29 детей 2-й подгруппы, имевших IgE-антитела к белкам коровьего молока, отмечались аллергические проявления на коже в виде высыпаний легкой степени выраженности.

При анализе показателей аллергенспецифических IgE- и IgG-антител на фоне длительного (более 6 мес) приема смесей в 1-й подгруппе детей было выявлено достоверное снижение концентрации аллергенспецифических IgE-антител к молочным белкам до нормативных значений, что указывало на профилактический эффект данных смесей при наличии сенсибилизации к коровьему и козьему молоку у детей раннего возраста (табл. 4). Кроме того, у детей этой подгруппы было установлено снижение концентрации аллергенспецифических IgG-антител к белкам коровьего и козьего молока до нормальных значений.

У детей 2-й подгруппы, имевших латентную сенсибилизацию к молочным белкам, на фоне длительного (более 6 мес) приема смесей на основе сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками нормализовались показатели аллергенспецифических IgE-антител к молочным белкам. Тогда как анализ концентрации аллергенспецифических IgG-антител к белкам коровьего и козьего молока показал наличие тенденции к снижению этого вида антител в пределах +1 класса (см. табл. 4).

Таблица 3. Частота встречаемости аллергенспецифических IgE- и IgG-антител к белкам коровьего и козьего молока в ко-профильтрах у детей на фоне приема адаптированных смесей

	Искусственное вскармливание			
	1-я подгруппа (смеси на основе козьего молока)		2-я подгруппа (смеси на основе коровьего молока)	
	абс.	%	абс.	%
Аллергенспецифические IgE-антитела к:				
БКМ	7	13,7	10	20,4
казеину	6	11,8	8	16,3
α -ЛГ	5	9,8	10	20,4
β -ЛГ	6	11,8	7	14,2
КМ	5	9,8	6	12,2
Аллергенспецифические IgG-антитела к:				
БКМ	12	23,5	15	30,6
казеину	9	17,6	10	20,4
α -ЛГ	11	21,5	14	28,5
β -ЛГ	10	19,6	14	28,5
КМ	9	17,6	15	30,6

Таблица 4. Динамика показателей аллергенспецифических IgE- и IgG-антител у детей на фоне длительного приема смесей ($M \pm m$)

Аллергенспецифические антитела	Искусственное вскармливание			
	1-я подгруппа (смеси на основе козьего молока)		2-я подгруппа (смеси на основе коровьего молока)	
	до	на фоне	до	на фоне
IgE, МЕ/мл:				
к БКМ	0,745±0,17 (n=18)	0,217±0,07*	0,754±0,18 (n=29)	0,210±0,06*
к КМ	0,468±0,08 (n=10)	0,153±0,03*	0,457±0,06 (n=14)	0,155±0,01*
IgG, мкг/мл:				
к БКМ	1,57±0,19 (n=12)	1,09±0,17	1,77±0,19 (n=13)	1,57±0,18
к КМ	1,23±0,15 (n=9)	0,91±0,11*	1,63±0,15 (n=8)	1,06±0,10

Примечание. * Различия до и на фоне диетотерапии достоверны ($p \leq 0,05$).

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что в 1-й подгруппе у детей, получавших смеси НЭННИ на основе новозеландского козьего молока, по сравнению со 2-й подгруппой младенцев была более высокая активность бифидо- и лактобактерий, лучшая утилизация уксусной и масляной кислот колонизаторами и другими видами микрофлоры, что приводило к нормализации окислительно-восстановительного потенциала среды и обеспечивало условия для активизации облигатной микрофлоры и восстановления микробного протеолиза.

У детей и на искусственном, и на естественном вскармливании имела место одинаковая частота латентной сенсibilизации к молочным белкам. Более высокая частота сенсibilизации к белкам коровьего молока и его фракциям была у детей 2-й подгруппы как до, так и на фоне приема смесей на основе сы-

вороточных белков коровьего молока. У детей 1-й подгруппы на фоне приема смесей НЭННИ на основе козьего молока отмечалось более выраженное снижение частоты латентной сенсibilизации к белкам коровьего и козьего молока по сравнению со 2-й подгруппой, при этом отмечалось преобладание низкой степени сенсibilизации (+1) к белкам и коровьего, и козьего молока. Кроме того, при анализе концентрации аллергенспецифических IgE- и IgG-антител к этим видам белков у детей 1-й подгруппы на фоне длительного приема смесей отмечалось снижение концентрации антител к белкам коровьего и козьего молока до нормативных значений. Частота аллергических проявлений в виде высыпаний на коже была выше у младенцев, получавших смеси на основе коровьего молока, по сравнению с детьми, употреблявшими смеси на основе козьего молока.

ЛИТЕРАТУРА

- Shaker M. Nev insights in to the allergic march. Curr Opin Pediat 2014; 26: 4: 516–520.
- Shi H.N., Walker A. Bacterial colonization and the development of intestinal defences. Can J Gastroenterol 2004; 18: 8: 493–500.
- Astwood J.D., Leach J.N., Fuchs R.L. Stability of food allergens to digestion in vitro. Nat biotechnol 1996; 14: 10: 1269–1273.
- Grant C., Rotherham B., Sharpe S. et al. Randomised, double-blind comparison of goat milk and cow milk infant formula. J Pediat Child Health 2005; 41: 564–568.
- Шамова А.Г., Шамов Б.А., Денисова С.Н. Пищевая аллергия у детей (новые технологии профилактики и лечения). Методические рекомендации. Казань 2005; 18. (Shamova A.G., Shamov B.A., Denisova S.N. Food allergies in children (New technologies prevention and treatment). Recommendation. Kazan' 2005; 18.)
- Денисова С.Н., Белицкая М.Ю., Сенцова Т.Б. Клиническая эффективность комплексной терапии у больных раннего возраста с аллергией к белкам коровьего молока и атопическим дерматитом. Рос вестн перинатол и педиат 2013; 58: 1: 101–107. (Denisova S.N., Belitskaya M.Yu., Sentsova T.B. The clinical efficacy of combination therapy in patients with early age with an allergy to cow's milk protein and of atopic dermatitis. Ros vestrn perinatol i pediat 2013; 58: 1: 101–107.)
- Rust S.F., Thompson C., Minor P. Does breast-feeding protect children from asthma? Analysis of NHANES Survey data. J Natl Med Assoc 2001; 93: 139–147.
- Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н. и др. Эффективность естественного вскармливания при лечении атопического дерматита у детей: Методические рекомендации для врачей. М 2005; 27. (Balabolkin I.I., Sentsova T.B., Denisova S.N. et al. The effectiveness of breastfeeding in the treatment of atopic dermatitis in children. Guidelines for doctors. Moscow 2005; 27.)
- Lara-Viloslada F., Olivares M., Jiménez J. et al. Goat milk is less immunogenic than cow milk in a murine model of allergy. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2004; 39: 354–360.
- Compare D., Nardone G. The role of gut microbiota in the pathogenesis and management of allergic diseases. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17: Suppl 2: 11–17.
- Wang F.S. Secretory immunoglobulin A in human milk and infants' feces at 1–4 months after delivery. Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih 1995; 30: 10: 588–590.

12. *Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A. et al.* Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study *Gut* 2007; 56: 5:661–667.
13. *De Kivit S., Tobin M.C., Forsyth C.B. et al.* Regulation of intestinal immune Responses through TLR Activation. Implications for Pro- and Prebiotic. *From Immunol* 2014; 5: 60.
14. *Butel M.J.* Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect* 2014; 44: 1: 1–8.
15. *Blaiss M.S.* Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 16–22.
16. *Хавкин А.И.* Микрофлора пищеварительного тракта. М: Фонд социальной педиатрии 2006; 416. (Hafkin A.I. The microflora of the digestive tract. Moscow: Fond social'noj pediatrii 2006; 416.)
17. *Бельмер С.В., Хавкин А.И.* Руководство по детской гастроэнтерологии. М: Медпрактика-М 2004; 480. (Belmer S.V., Hafkin A.I. Guidelines for Pediatric Gastroenterology. Moscow: Medpraktika-M 2004; 480.)
18. *Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. Норма и патология. М: Медицина 2010; 752. (Haitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Health and disease. Moscow: Medicina 2010; 752.)
19. *Fetherston C.M., Lai C.T., Hartmann P.E.* Recurrent Blocked Duct (s) in a Mother with Immunoglobulin A Deficiency. *Breastfeeding Medicine* 2008; 3: 4: 261–265.
20. *Meyer R., Shah N.* The role of pre- and probiotics in infant nutrition. *J Fam Health Care* 2013; 2: 7: 25–29.

Поступила 17.08.15

Принципы этиотропной и патогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей

Л.А.Харитоновна, О.Е. Исрафилова

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Детский медицинский центр «ОАО Медси II», Москва

Principles of etiopathogenetic therapy for acute respiratory viral infections in frequently ill children

L.A. Kharitonova, O.E. Israfilova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Цель: изучить влияние включения в схему терапии препарата циклоферон на эффективность лечения ОРВИ у часто болеющих детей. Проведен анализ результатов лечения 117 детей, разделенных на три группы в зависимости от схемы терапии. Кроме симптоматической и местной противовирусной терапии пациентам 1-й (контрольной) группы была назначена антибиотикотерапия, 2-й (сравнения 1) группы — антибиотики и циклоферон, 3-й (сравнения 2) группы — циклоферон. В начале лечения выявлено снижение уровня α - и γ -интерферонов при сохраненных показателях сывороточного интерферона, что свидетельствовало о снижении компенсаторных реакций, обеспечивающих противовирусную защиту. Анализ параметров иммунного статуса выявил, что у половины детей происходит активация компенсаторных механизмов (стимуляция выработки CD4+, CD8+ и увеличение показателей НСТ-теста), а у 1/3 — срыв (снижение уровня CD4+, CD16+, IgA и НСТ-теста). После лечения отмечено восстановление интерфероногенеза у большинства (86,7%) больных, получавших циклоферон, у 74,1% детей, получавших в схеме лечения циклоферон и антибиотики, и только у 47,1% пациентов, получавших антибиотики. При сравнении иммунных показателей при лечении, включающем антибиотикотерапию без и в сочетании с циклофероном, в последнем случае чаще отмечена более выраженная и сбалансированная реакция в виде нормализации уровня CD4+ и CD8+. Таким образом, включение в схемы лечения ОРВИ у часто болеющих детей препарата циклоферон оказывает положительное действие на иммунный статус, выражающийся в восстановлении изначально сниженного интерфероногенеза, а при сочетании циклоферона с антибиотикотерапией — иммуномодулирующее действие с благоприятной динамикой иммунных показателей.

Ключевые слова: часто болеющие дети, иммунитет, ОРВИ, циклоферон.

Objective: to investigate the impact of incorporation of cycloferon into a therapy regimen on the efficiency of treatment for acute respiratory viral infections (ARVI) in frequently ill children. **Subjects and methods.** The results of treatment were analyzed in 117 children divided into three groups according to the therapy regimen. Thus, symptomatic and local antiviral therapies (interferon nasal ointment and viferon suppositories) were prescribed to all the children; furthermore, Group 1 (control) used antibiotic therapy; Group 2 (Comparison Group 1) took antibiotics and cycloferon (tablets), and Group 3 (Comparison Group 2) had Cycloferon. **Results:** At the beginning of treatment, there was a reduction in interferon- α and interferon- γ values with preserved serum interferon levels, suggesting the diminished compensatory responses ensuring antiviral protection. Analysis of the immune status revealed that virtually half of the children exhibited activation of compensatory mechanisms (stimulation of CD4+ and CD8+ production and an increase in NST test activity), one third displayed a disturbance (decreases in CD4+, CD16+, IgA, and NST test activity). After treatment, interferonogenesis was recovered in the majority (86,7%) of the patients taking Cycloferon, in 74,1% of those who had a treatment regimen containing cycloferon and antibiotics, and only in 47,1% of those who received antibiotics. Comparison of the immunological indicators during therapy with antibiotics alone or in combination with cycloferon demonstrated a more noticeable and balanced response to the latter: the normalized CD4+ and CD8+ values in the patients on antibiotic therapy was 8,9 and 5,8%, respectively, and 11,1% in those who received antibiotics and cycloferon. **Conclusion.** Incorporation of cycloferon into ARVI treatment regimens for frequently ill patients has the positive effect on immunological indicators, which shows itself as recovery of initially diminished interferonogenesis (antiviral protection) and the use of cycloferon in combination with antibiotic therapy exerts an immunomodulatory effect in causing more marked and balanced positive immunological changes.

Key words: immunity, frequently ill children, acute respiratory viral infections, cycloferon.

Актуальной медицинской и социальной проблемой педиатрии являются частые заболевания детей острыми респираторными вирусными инфек-

циями (ОРВИ) [1–3]. На долю ОРВИ приходится до 70–95% всех острых инфекций верхних дыхательных путей. Это обусловлено, с одной стороны, высокой контагиозностью вирусов, с другой — особенностями иммунного ответа ребенка в разные возрастные периоды [4]. Частые респираторные инфекции способствуют снижению иммунной резистентности организма, срыву компенсаторно-адаптивных механизмов, нарушению физического и нервно-психического развития ребенка, его социальной дезадаптации, формированию хронических заболеваний органов дыхания [5].

© Л.А.Харитоновна, О.Е. Исрафилова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:143–148

Адрес для корреспонденции: Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с инфекционными болезнями факультета дополнительного постдипломного образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Исрафилова Ольга Евгеньевна — врач-отоларинголог Детского медицинского центра «ОАО Медси II»

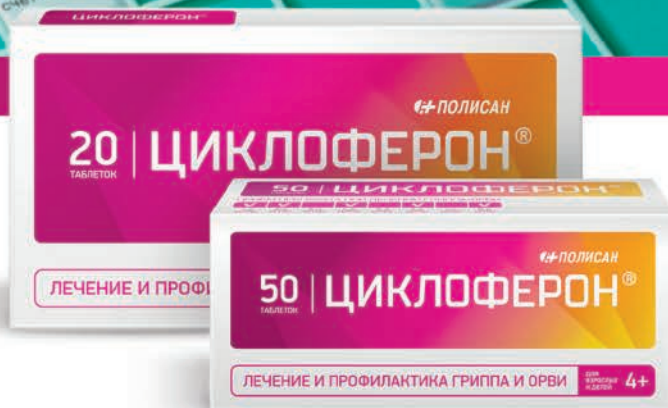
119002 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 7



УМНОЕ ЛЕКАРСТВО
для лечения и профилактики
ГРИППА и ОРВИ

ЦИКЛОФЕРОН®

- ✓ обладает прямым противовирусным действием
- ✓ снижает заболеваемость гриппом и ОРВИ в 2,9 раза*
- ✓ сохраняет лечебный эффект даже при частом применении**
- ✓ снижает риск развития осложнений при гриппе и ОРВИ в 9 раз***



4+

разрешен взрослым
и детям с 4 лет

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ./ФАКС: +7 (812) 710-82-25

Интеллект на защите
здоровья
polysan

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг, N 10, 20, 50, P N001049/02 от 12.12.2007.

* Романцов М.Г., Селькова Е.П., Гарашенко М.В., Семененко Т.А., Шульдяков А.А., Кондратьева Е.И., Тютеева Е.Ю., Коваленко А.Л. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований) // Антибиотики и химиотерапия, 2009, 54; 9 – 10.

** Л.А. Харитонов, О.Е. Есрафилова, М.Г. Романцов "Коррекция иммунного дисбаланса часто болеющих детей повторными респираторными инфекциями" - Антибиотики и Химиотерапия, 2013, 58; 11-12

*** Доказано клинически (Исаков В.А., Романцов М.Г. и соавт. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. РМЖ 11, 2011).

Поэтому в последнее время растет интерес врачей-педиатров к возможности проведения этиотропной — противовирусной терапии. В настоящее время создан и используется ряд препаратов, действие которых основано на подавлении репликации вирусов. Однако их применение в педиатрической практике ограничено из-за токсичности, так как воздействуя на вирус, препараты могут оказывать влияние на клетки растущего и развивающегося организма ребенка. Основные группы противовирусных лекарственных средств включают:

- вещества, избирательно подавляющие репродукцию вирусов: интерфероны, эндогенные низкомолекулярные белки, обладающие противовирусным и иммуномодулирующим свойствами; нуклеазы, протеолитические ферменты, ингибиторы протеаз;
- индукторы интерферонов — высоко- и низкомолекулярные соединения природного и синтетического происхождения, стимулирующие выработку эндогенных интерферонов.

Необходимость назначения индукторов интерферона при ОРВИ диктуется физиологическим дефицитом интерферона при развитии инфекционного процесса. Известно, что интерферон начинает вырабатываться через 6 ч и достигает максимума через 12 ч от момента внедрения вируса в клетку. К этому времени каскад патофизиологических реакций достигает третьей стадии развития ОРВИ, вследствие чего развивается цитокиновый дефицит, что определяет тяжесть течения заболевания [6].

Препарат циклоферон (ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия) является низкомолекулярным индуктором интерферона, обладающим широким спектром биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др.). Препарат оказывает прямое противовирусное действие, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1–5-е сутки) инфекционного процесса, снижая инфекционность вирусного потомства, приводя к образованию дефектных вирусных частиц. Повышает неспецифическую резистентность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций. При ежедневном введении циклоферона создаются условия для активации клетками-мишенями макрофагов, что способствует восстановлению функции фагоцитоза, α - и γ -интерферонов, а в более поздние сроки — Т-звена иммунной системы.

Однако в случае лечения часто болеющих детей использование противовирусных препаратов и индукторов интерферонов в монотерапии может не приводить к желаемому результату: дети продолжают часто болеть либо инфекция приобретает затяжное течение. Последнее может быть обусловлено узким спектром действия противовирусных лекарственных средств и/или формированием резистентных вирусных штаммов, способных:

- «ускользнуть» от влияния клеток иммунной системы, что приводит к их длительной персистенции и ла-

тентному течению болезни (аденовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, герпесвирусы и др.);

- «извращать» локальные и системные механизмы иммунной защиты, используя способность к мимикрии;
- синтезировать пептидные отрезки, аналогичные таковым некоторых цитокинов;
- запускать аутоиммунные процессы путем поликлональной активации В-лимфоцитов [7].

Таким образом, учитывая факторы этиологии и патогенеза, тяжесть заболевания и механизмы действия лекарственных препаратов или их комбинаций, можно получить желаемый эффект без назначения антибиотиков.

Цель исследования: изучить влияние включения в схему терапии препарата циклоферон на эффективность лечения ОРВИ у часто болеющих детей.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен анализ результатов лечения 117 детей, получивших лечение в филиале ГБУЗ «ДГКБ Св. Владимира» Москвы в период с декабря 2012 г. по февраль 2013 г. Дети были разделены на три группы в зависимости от состава комплексной терапии: в 1-ю группу (контроль) вошли 42 ребенка, получивших антибиотики, местно — противовирусные лекарственные средства (интерфероновая мазь в нос и виферон в свечах) и симптоматическую терапию, во 2-ю группу (сравнения 1) были включены 36 детей, получивших, кроме антибиотиков, противовирусных средств (местно—интерфероновая мазь в нос и суппозитории виферона) и симптоматической терапии, препарат циклоферон. В 3-ю группу (сравнения 2) вошли 39 детей, получивших симптоматическую терапию, местную противовирусную (интерфероновую мазь в нос и виферон в свечах) и циклоферон. Группы были рандомизированы по полу (мальчиков — 61, девочек — 56), возрасту и диагнозу (табл. 1).

Циклоферон в таблетках назначался из расчета 450 мг ежедневно, курс 5 — 10 дней в зависимости от тяжести состояния (препарат включен в стандарт лечения гриппа [8]). У всех наблюдавшихся детей, получивших циклоферон, патологических реакций на введение препарата не выявлено.

Помимо стандартных исследований, у всех пациентов был исследован интерфероновый (сывороточный, спонтанный интерферон, α - и γ - интерфероны) и иммунный (CD3+, D4+, CD8+, CD16+, IgA, HCT¹-тест, стимулированный HCT-тест и CD4+/CD8+ индекс) статусы до и после лечения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 6.0. Различия среднеарифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа рассчитывали соответствующие

¹ Тест восстановления нитросинего тетразолия.

Таблица 1. Распределение детей в зависимости от диагноза

Диагноз	Группа детей							
	контроль (n=42)		сравнения 1 (n=36)		сравнения 2 (n=39)		всего (n=117)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОРВИ	23	54,8	19	52,8	21	53,8	63	53,8
ОРВИ + бронхит	6	14,3	5	13,9	6	15,5	17	14,6
ОРВИ + отит	7	16,6	7	19,4	7	17,9	21	17,9
ОРВИ + пневмония	6	14,3	5	13,9	5	12,8	16	13,7
Итого...	42	100,0	36	100,0	39	100,0		100,0

щие коэффициенты, достоверными считали результаты при $p < 0,05$. Значения ранговой корреляции (Спирмена) значимые различия ($p < 0,05$) составляли при $r > 0,82$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных выявил, что при поступлении в стационар у всех пациентов были снижены показатели α - и γ -интерферонов при сохраненных показателях сывороточного интерферона, что свидетельствовало о снижении компенсаторных реакций, обеспечивающих противовирусную защиту (табл. 2).

При изучении абсолютных и относительных показателей иммунного статуса пациентов выявлены три варианта иммунного ответа:

1) приблизительно у $1/3$ пациентов — у 15 (35,7%) детей в контрольной группе, 12 (33,3%) — в группе сравнения 1 и у 15 (38,5%) детей в группе сравнения 2 отмечалось повышение уровня антигенпрезентирующих Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-супрессо-

ров (CD8+) на фоне снижения уровня Т-хелперов (CD4+), естественных киллеров (CD16+), IgA, показателей НСТ-теста и стимулированного НСТ-теста, что подтвердило ранее высказанное предположение о срыве компенсаторных реакций в клеточном звене иммунной системы у наблюдавшихся нами детей (табл. 3);

2) у $1/2$ пациентов — 19 (45,2%) детей в контрольной, 15 (41,7%) — в группе сравнения 1 и у 18 (46,2%) — в группе сравнения 2, напротив, отмечалась достоверная активация Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), а также показателей НСТ-теста и стимулированного НСТ-теста, что свидетельствовало об адекватном иммунном ответе на ОРВИ (табл. 4);

3) у остальных пациентов — 8 (19,1%) детей в контрольной группе, 9 (25%) и 6 (15,3%) детей в группах сравнения 1 и 2 соответственно показатели иммунного статуса были в пределах нормальных значений (табл. 5).

Таблица 2. Показатели интерферонов статуса (в Ед/мл) у детей с ОРВИ в начале терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа детей			Норма
	контроль (n=42)	сравнения 1 (n=36)	сравнения 2 (n=39)	
Сывороточный интерферон	2,0±0,11	2,4±0,54	3,33±2,4	2—8
Спонтанный интерферон	1,8±0,21	1,8±0,02	1,9±0,01	0—2
α -интерферон	240,0±80,0*	223,5±0,83*	226,67±93,3*	320—640*
γ -интерферон	16,0±2,53*	15,2±1,83*	13,33±2,7*	64—128*

Примечание. Здесь и в табл. 3—5: * — $p < 0,05$ между группой наблюдения и нормой.

Таблица 3. Показатели иммунного статуса в начале терапии ОРВИ у детей с 1-м вариантом иммунного ответа ($M \pm m$)

Показатель	Группа детей			Норма
	контроль (n=15)	сравнения 1 (n=12)	сравнения 2 (n=15)	
CD3+, 10^9 /л	3,9±0,7*	2,4±0,1*	2,5±0,4*	0,9—2,2
CD8+, 10^9 /л	1,3±0,19*	1,8±1,02*	1,1±0,2*	0,3—0,8
CD4+, 10^9 /л	0,1±0,05*	0,4±0,01*	0,2±0,1*	0,6—1,9
CD16+, 10^9 /л	0,2±0,04*	0,1±0,01*	0,3±0,05*	0,3—0,6
IgA, г/л	0,6±0,1*	0,6±0,7*	0,2±0,3*	0,7—5,0
НСТ-тест, усл.ед.	9,1±1,2*	5,0±0,9*	7,3±1,3*	12—30
НСТ-стим, усл. ед.	30±5,7*	32,55±6,1*	10,0±1,3*	40—95

Таблица 4. Показатели иммунного статуса в начале терапии ОРВИ у детей со 2-м вариантом иммунного ответа ($M \pm m$)

Показатель	Группы детей			Норма
	Контроль (n=19)	сравнения 1 (n=15)	сравнения 2 (n=18)	
CD8+, 10 ⁹ /л	1,3±0,19*	1,8±1,02*	1,1±0,2*	0,3—0,8
CD4+, 10 ⁹ /л	1,8±0,56*	2,4±0,1*	2,6±0,1*	0,6—1,9
НСТ-тест, усл. ед.	31,8±1,2*	35,0±0,1*	33,3±2,3*	12 — 30
НСТ-стим, усл. ед.	98,3±5,7*	102,5±7,8*	110,0±9,9*	40 — 95

Таблица 5. Показатели иммунного статуса в начале терапии ОРВИ у детей с 3-м вариантом иммунного ответа ($M \pm m$)

Показатель	Группа детей			Норма
	контроль (n=8)	сравнения 1 (n=9)	сравнения 2 (n=6)	
CD8+, 10 ⁹ /л	0,7±0,1*	0,8±0,1*	0,4±0,2*	0,3—0,8
CD4+, 10 ⁹ /л	1,1±0,1*	0,8±0,1*	1,2±0,1*	0,6—1,9
CD16+, 10 ⁹ /л	0,4±0,04*	0,3±0,01*	0,6±0,05*	0,3—0,6
НСТ-тест, усл. ед.	19,1±1,2*	14,3±0,9*	17,1±1,3*	12—30
НСТ-стим, усл. ед.	43,3±5,7*	72,6±6,1*	74,0±1,3*	40—95

После окончания лечения (в среднем через 24±5,0 дней) восстановление интерферогенеза (α - и γ -интерферонов) и иммунного статуса (IgA и НСТ-теста) наблюдалось у 16 (47,1%) детей 1-й (контрольной) группы, у 2 (74,1%) — во 2-й и у 26 (86,7%) — в 3-й группах. Нормализация уровня CD4+ была зарегистрирована у 3 (8,9%) детей из 1-й группы, у 3 (11,1%) — из 2-й и у 3 (10%) — из 3-й группы, CD8+ — только у 2 (5,8%) детей из 1-й группы, 3 (11,1%) — из 2-й и 4 (13,3%) — из 3-й группы.

Иммунный статус не показал положительной динамики на проводимую терапию у 13 (38,2%) из 34 детей контрольной группы, у 1 (3,7%) из 27 пациентов, получивших наряду с антибиотиками циклоферон, и у 6 (15,7%) из 39 детей, получивших только циклоферон. При этом статистически достоверные различия были выявлены между показателями контрольной и группы сравнения 1 ($p < 0,05$), а также контрольной и группы сравнения 2 ($p < 0,02$), в то же время между группами сравнения 1 и 2 достоверных различий установлено не было.

При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена была определена высокая корреляционная зависимость между осложненным течением ОРВИ и эффективностью лечения в группах сравнения 1 ($r = 0,87$; $p < 0,01$) и 2 ($r = 0,79$; $p < 0,02$), где в комплексную терапию включался циклоферон, тогда как у детей контрольной группы, не получавших препарат был выявлен средний уровень зависимости ($r = 0,37$; $p < 0,05$). Достоверных различий коэффициента ранговой корреляции между группами сравнения 1 и 2 также не было.

У всех обследованных детей, относящихся к группе часто болеющих, на фоне ОРВИ были снижены показатели α - и γ -интерферонов при сохра-

ненных показателях сывороточного интерферона, что свидетельствовало о снижении компенсаторных реакций, обеспечивающих противовирусную защиту. Вместе с тем анализ показателей иммунного статуса установил, что практически у половины детей происходит активация компенсаторных механизмов (стимуляция выработки CD4+, CD8+ и увеличение НСТ-теста) и у 1/3 — срыв компенсаторных механизмов (снижение показателей CD4+, CD16+, IgA и НСТ-теста).

При сравнении результатов трех схем терапии было выявлено восстановление интерферогенеза у большинства (86,7%) больных, получавших циклоферон, у 74,1% детей, получавших в схеме лечения циклоферон и антибиотики, и только у 47,1% пациентов, получавших антибиотики.

При сравнении эффективности схем, включающих антибиотикотерапию без и в сочетании с циклофероном, в последнем случае отмечена более выраженная благоприятная реакция иммунных показателей (нормализация уровня CD4+ и CD8+), что может быть объяснено иммуномодулирующей активностью препарата.

Выводы

Включение в схемы лечения ОРВИ у часто болеющих детей препарата циклоферон оказывает положительное действие на иммунные показатели, выражающееся в восстановлении изначально сниженного интерферогенеза (противовирусной защиты), а при сочетании циклоферона с антибиотиками оказывает иммуномодулирующее действие, выражающееся в более выраженной и сбалансированной положительной динамике иммунных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базанов Г.А., Адрианов А.П., Олейникова Т.Ю. Лекарственная терапия вирусных заболеваний. М — Тверь: Губернская медицина 2000; 112. (Bazanov G.A., Adrianov A.P., Olejnikova T.Yu. Drug treatment of viral diseases. Moskva — Tver': Gubernskaja medicina 2000; 112.)
2. Кондратьева Е.И. Часто болеющие дети (вопросы профилактики, терапии и реабилитации). Краснодар 2011; 318. (Kondrat'eva E.I. Often ill children (prevention, treatment and rehabilitation). Krasnodar 2011; 318.)
3. Мамаева М.А. Выбор иммуномодуляторов в педиатрической практике. Пятиминутка 2011; 2:15: 62–65. (Mamaeva M. A. Selection of immunomodulators in pediatric practice. Pjatiminutka 2011; 2:15: 62–65.)
4. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Том. ун-та 1993; 276. (Matveeva L.A. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta 1993; 276.)
5. Овчеренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Иммунная система слизистых оболочек и ассоциированная лимфоидная ткань: механизмы взаимодействия в норме и при патологии, пути коррекции. Клинический иммунологический журнал, инфектология 2008; 4: 15: 25–27. (Ovcherenko L.S., Vertegel A.A., Andrienko T.G. et al. The immune system of mucous membranes and the associated lymphoid tissue: the mechanisms of interaction in health and disease, the path of correction. Klin immunol, allergol, infektol 2008; 4: 15: 25–27.)
6. Королева О.И. Клиническое значение показателей функциональной активности нейтрофилов ротовой полости при различных вариантах бронхита у детей старшего школьного возраста: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Казань 2005; 23. (Koroleva O.I. Clinical significance of neutrophil functional activity of the oral cavity with different variants of bronchitis in children under school age: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kazan' 2005; 23.)
7. Романцов М.Г. Вирусные и бактериальные инфекции у детей (современная фармакотерапия). Краснодар: Просвещение-Юг 2013; 179. (Romancov M.G. Viral and bacterial infections in children (modern pharmacotherapy). Krasnodar: Education-South 2013; 179.)
8. Приказ Минздравсоцразвития России № 460 от 07.06.2006. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гриппом, вызванным идентифицированным вирусом гриппа (грипп птиц); <http://worklib.ru/laws/ml01/pages/10003917.php> (The order of Ministry of health and social development RF № 460 07.06.2006. On approval of the standard of care with the flu caused by the identified influenza virus (avian influenza)); <http://worklib.ru/laws/ml01/pages/10003917.php>

Поступила 19.08.15

Современные организационные формы взаимодействия кафедр медицинских вузов и городских больниц

А.А. Корсунский, В.М. Розинов, В.В. Лазарев, Е.Я. Гаткин

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения Москвы

Contemporary organizational forms of interaction between the departments of medical universities and urban hospitals

A.A. Korsunsky, V.M. Rozinov, V.V. Lazarev, E.Ya. Gatkin

G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine, Moscow Healthcare Department

Важнейшей проблемой практического здравоохранения на современном этапе является обеспечение больных специализированной и высокотехнологичной медицинской помощью. Достичь этого невозможно без поиска новых форм взаимодействия кафедр медицинских вузов и городских больниц. В статье проведена оценка эффективности использования профессорско-преподавательского состава вуза и работников практического здравоохранения в образовательном и лечебно-диагностическом процессе. Анализ деятельности Университетской клиники педиатрии и детских инфекционных болезней показал ее высокую эффективность. Это позволяет рекомендовать создание аналогичных структурных образований на базе кафедр медицинских вузов и городских больниц.

Ключевые слова: дети, медицинская помощь, университетская клиника, городская больница.

To provide patients with specialized and high-tech medical care is the most important problem of practice healthcare at the present-day stage. This cannot be achieved without searching for new forms of interaction between the departments of medical universities and urban hospitals. The paper evaluates the efficiency of using the professional and teaching staff of the universities and practical healthcare workers in the educational and diagnostic-and-therapeutic process. Analysis of the activity of the University Clinic of Pediatrics and Childhood Infectious Diseases has demonstrated its high effectiveness. This makes it possible to set up similar structural entities on the base of the departments of medical universities and urban hospitals.

Key words: children, medical care, University clinic, urban hospital.

При поддержке мэра Москвы С.С. Собянина Департаментом здравоохранения Москвы и ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (далее — Университет) в декабре 2014 г. подписано соглашение о создании Университетской клиники педиатрии и детских инфекционных болезней (далее — университетская клиника). Клиника создана на функциональной основе на базе Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского (далее — больница) и кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета (далее — кафедра).

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:149–151

Адрес для корреспонденции: Корсунский Анатолий Александрович — д.м.н., проф., гл. врач ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

Розинов Владимир Михайлович — д.м.н., проф., директор НИИ хирургии детского возраста ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Лазарев В.В. — д.м.н., проф., рук. Университетской клиники ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Гаткин Е.Я. — д.м.н., проф., зав. каф. детской хирургии, восстановительной и биофизической медицины ФПКМР МИ РУДН им. П. Лумумбы Минобрнауки России

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21

Основными целями университетской клиники являются:

- обеспечение больных специализированной и высокотехнологичной медицинской помощью;
- использование имеющихся методов диагностики и лечения на основе достижений науки, техники;
- использование результатов клинической практики, научно-исследовательской деятельности в образовательном процессе;
- снижение дефектов медицинской помощи и повышение качества ведения медицинской документации;
- организация и проведение практической подготовки обучающихся (студентов, интернов, клинических ординаторов).

Основными задачами университетской клиники определены:

- оказание высококвалифицированной помощи с использованием научных разработок, внедрение инновационных технологий и методов диагностики и лечения с привлечением профессорско-преподавательского состава;
- повышение качества образования путем внедрения практических навыков, участия в образовательном процессе работников практического здравоохранения;
- разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения;

- создание условий для организации и проведения учебно-педагогического процесса по подготовке кадров высшей квалификации.
- эффективное использование потенциала профессорско-преподавательского состава путем совершенствования форм и методов обучения в соответствии с потребностями работодателей в сфере здравоохранения.

На функциональной основе в состав университетской клиники включены: 4 педиатрических отделения (по профилям «гастроэнтерология», «нефрология», «кардиология», «аллергология-иммунология») мощностью 80 коек; 3 инфекционных отделения (по профилям «респираторные инфекции», «кишечные инфекции», «для детей раннего возраста») мощностью 80 коек; консультативно-диагностическая поликлиника на 150 посещений в смену, а также поликлиника первого уровня на 375 посещений в смену с прикрепленной численностью населения — 6500 детей.

Директор университетской клиники — проф. кафедры В.В. Лазарев назначен главным внештатным специалистом больницы по инфекционным болезням, сотрудникам университетской клиники предоставлены рабочие места в курируемых отделениях.

В соответствии с целями и задачами в первом полугодии 2015 г. проведены следующие мероприятия:

1. В консультативно-диагностической поликлинике Больницы организован амбулаторный прием ведущих специалистов университета и больницы, в том числе докторов медицинских наук и профессоров. Это позволяет повысить качество и доступность оказания специализированной амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению Москвы, оптимизировать потоки больных, направляемых на госпитализацию, сократить количество неоправданных госпитализаций. Специалисты университетской клиники привлечены и к оказанию платных услуг.

2. Сформирована университетская консультативная группа для обеспечения высококвалифицированной специализированной помощи пациентам со сложным диагнозом, находящимся на стационарном лечении во всех отделениях больницы. Одиннадцать сотрудников кафедры приняты на работу в штат больницы в качестве консультантов по специальностям: «ревматология», «пульмонология», «инфекционные болезни», «нефрология», «гастроэнтерология», «аллергология-иммунология», «педиатрия». Для оптимизации штатной численности больницы прорабатываются возможности оформления оплаты труда врачей-консультантов на договорной основе. В целях выработки тактики лечения наиболее сложных и тяжелых больных организовано проведение мультидисциплинарных консилиумов с участием ведущих специалистов больницы, кафедры, ведущих специалистов других вузов и НИИ, главных внештатных специалистов Департамента здравоохранения.

3. В ежедневном режиме обеспечивается отбор пациентов, нуждающихся в оказании высокотехнологичной медицинской помощи в государственных учреждениях здравоохранения Москвы и федеральных клиниках.

4. В Троицком и Новомосковском административных округах города Москвы на базе лечебно-профилактических учреждений сотрудниками университетской клиники проведены мастер-классы и лекции для участковых педиатров, а также амбулаторные консультации пациентов.

Таким образом, на базе многопрофильной больницы для обучающихся создаются универсальные возможности получения знаний по оказанию медицинской помощи детям всех возрастов и на всех этапах ее оказания: амбулаторно-поликлиническом, стационарном, высокотехнологичном, реабилитационном, а с 2016 г. после открытия профильного отделения, — и паллиативном. Наиболее опытные специалисты больницы делают образовательный процесс по клиническим дисциплинам комплексным, включающим овладение практическим опытом и навыками, что и требуется для работы в первичном звене здравоохранения. Важной новацией является использование богатейшего опыта многопрофильной клинической больницы для подготовки экзаменационных задач, основанных на анализе историй болезни конкретных больных. С помощью компьютерных технологий продемонстрированы результаты функциональных, лабораторных, инструментальных исследований, фото- и видеоматериалы. Обновленная структура экзамена учитывает обязательность владения практическими навыками, клиническим мышлением, опытом самостоятельной работы.

В обследовании пациентов со сложными диагнозами используются возможности высокотехнологичных лабораторно-диагностических ресурсов университета прежде всего медико-генетической лаборатории.

С целью снижения дефектов оказания медицинской помощи, повышения качества ведения медицинской документации совершенствования системы внутреннего контроля качества директор университетской клиники включен в состав врачебной комиссии и клинико-экспертной комиссии больницы.

Для решения задачи по разработке новых методов диагностики и лечения в университетской клинике проводится разработка метода неонатального скрининга врожденной и наследственной патологии иммунной системы. Это будет способствовать предупреждению инвалидизации и дальнейшему снижению младенческой и детской смертности в Москве.

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета отметила в 2014 г. две важнейшие даты: 70 лет работы на базе ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ и 25 лет работы

в составе ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Начало работы университетской клиники стало для кафедры, основанной акад. Г.Н. Сперанским в 1932 г., важнейшим знаковым событием.

В настоящее время завершается этап проработки открытия на базе отделений ГБУЗ ДГКБ №9

им. Г.Н. Сперанского ДЗМ университетских клиник ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и Медицинского института РУДН им. П. Лумумбы Минобрнауки России. Сотрудники больницы и кафедр трех вузов выражают благодарность руководству Москвы за честь стать участниками организации первых в нашем городе университетских клиник и постараются оправдать высокое доверие.

Поступила 08.07.15

Выдающийся деятель отечественной педиатрии М.С. Маслов (к 130-летию со дня рождения)

В.В. Леванович, Н.Д. Савенкова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Distinguished scientist of Russian pediatrics M.S. Maslov (on the occasion of his 130th birthday anniversary)

V.V. Levanovich, N.D. Savenkova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University

В статье представлена врачебная, научная, педагогическая деятельность академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР Михаила Степановича Маслова (1885–1961). Подчеркнута роль М.С. Маслова в становлении Ленинградского педиатрического медицинского института. Выдающийся ученый Михаил Степанович Маслов внес большой вклад в развитие отечественной педиатрии.

Ключевые слова: педиатрия, Ленинградский педиатрический медицинский институт, Михаил Степанович Маслов.

The paper describes the medical, scientific, and pedagogical activities of Academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Honored Scientist of the RSFSR Mikhail Stepanovich Maslov (1885–1961). It emphasizes his role in the foundation of the Leningrad Pediatric Medical Institute. The distinguished scientist Mikhail Stepanovich Maslov made a great contribution to the development of Russian pediatrics.

Key words: pediatrics, Leningrad Pediatric Medical Institute, Mikhail Stepanovich Maslov.



Михаил Степанович Маслов (19.05.1885–03.06.1961)

© В.В. Леванович, Н.Д. Савенкова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5: 152–155

Адрес для корреспонденции: Леванович Владимир Викторович — д.м.н., проф., ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. каф. факультетской педиатрии указанного учреждения
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

19 мая 2015 г. исполнилось 130 лет со дня рождения Михаила Степановича Маслова (1885–1961), выдающегося педиатра, заслуженного деятеля науки РСФСР, академика АМН СССР, заведующего кафедрой факультетской педиатрии (1935–1961) Ленинградского педиатрического медицинского института.

В 1904 г. М.С. Маслов после окончания гимназии поступил в Военно-медицинскую академию, которую в 1910 г. закончил с отличием и был оставлен на кафедре детских болезней, возглавляемой проф. А.Н. Шкариным. В 1913 г. Михаил Степанович защитил диссертацию на степень доктора медицины «О биологической роли фосфора для растущего организма». Этим трудом он заложил солидный фундамент и наметил направление дальнейшего изучения внутриклеточных ферментов и других возрастных биохимических особенностей здоровых и больных детей [1–3].

В 1914 г. М.С. Маслов ознакомился с работой детских клиник Вены, Мюнхена, Цюриха, Берлина. Опыт работы ведущих педиатрических клиник Европы М.С. Маслов внедрял в деятельность Военно-медицинской академии и Ленинградского педиатрического медицинского института. С 1914 по 1917 г. М.С. Маслов — главный врач эвакуационного госпиталя в г. Рыбинске. С 1918 г. Михаил Степанович работал в должности ассистента, с 1920 г. — приват-доцента, с 1921 г. — профессора и начальника кафедры детских болезней Военно-медицинской академии (после смерти проф. А.Н. Шкарина).

В 1924 г. на территории городской детской больницы Выборгского района создан Ленинградский

научно-практический институт охраны материнства и младенчества (ЛНПИ ОММ), среди организаторов которого А.Н. Антонов, З.О. Мичник, В.О. Мочан (первый директор), А.Я. Гольдфельд, М.С. Маслов [1]. Датой официального учреждения ЛНПИ ОММ считают 7 января 1925 г. С апреля 1925 г. директором ЛНПИ ОММ была назначена Ю.А. Менделева. С 1925 г. М.С. Маслов осуществлял общее руководство работой физиологическими отделениями (три дома матери и ребенка, три дома малюток, отделение для новорожденных) института, преобразованного в 1928 г. в Ленинградский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества (ЛНИИ ОММ) [1]. С 1928 по 1930 г. М.С. Маслов возглавлял кафедру физиологии, гигиены и диететики раннего детского возраста, с 1930 г. — кафедру патологии детского возраста в ЛНИИ ОММ [1]. В 1935 г. был учрежден Ленинградский педиатрический медицинский институт, кафедра патологии детского возраста преобразована в кафедру факультетской педиатрии, которую возглавил проф. М.С. Маслов. В течение нескольких лет Михаил Степанович был заместителем директора института по научно-исследовательской работе.

С именем выдающегося ученого М.С. Маслова связаны многолетняя история плодотворной научной, клинической и педагогической деятельности ЛНПИ ОММ, ЛНИИ ОММ, ЛПМИ (ныне СПбГПМУ). В стенах этих медицинских учреждений сформировалась научная педиатрическая школа академика М.С. Маслова. Научные проблемы, разрабатываемые проф. М.С. Масловым и сотрудниками кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ, были посвящены вопросам конституции, аномалий конституции, реактивности детского организма, этиологии, патогенеза, классификации, клинических проявлений и лечения основных заболеваний детского возраста.

Существенным научным и практическим вкладом в отечественную педиатрию стали работы М.С. Маслова и сотрудников кафедры детских болезней Военно-медицинской академии, посвященные проблеме реактивности детского организма, аномалий конституции (диатезов). Монография М.С. Маслова «Учение о конституциях и аномалиях конституции (диатезах) в детском возрасте и их биологическом и патологическом значении» выдержала 3 издания: в 1924 г. (164 с.), в 1925 г. (238 с.), в 1926 г. (256 с.). Глава «Аномалии конституции (диатезы) в детском возрасте», представленная в многотомном руководстве по педиатрии (1960), отражает итог многолетней работы ученого [1–5].

«Одной из главных проблем, стоящих перед органами детского здравоохранения в то время, была высокая смертность, основными причинами которой были острые расстройства пищеварения у детей» [3]. Большое практическое значение имели работы М.С. Маслова по изучению клинической картины,

патогенеза и лечения острых и хронических расстройств питания и пищеварения у детей грудного возраста. В научных исследованиях кафедр, руководимых проф. М.С. Масловым, изучены изменения ферментативной активности пищеварительных соков, динамика содержания некоторых электролитов, показателей белкового, жирового и углеводного обмена, эффективности различных методов лечения острых и хронических расстройств питания у детей. М.С. Масловым при кафедре факультетской педиатрии ЛПМИ была создана биохимическая лаборатория, в которой выполнялись многие научно-исследовательские работы.

Под руководством М.С. Маслова изучались отдельные звенья патогенеза и клинических проявлений токсических, септических и дистрофических состояний у детей. Исследования, начатые профессором М.С. Масловым по изучению патогенеза, закономерностей течения, разработке лечения острых токсикозов в раннем возрасте, получили дальнейшее развитие в работах А.В. Папаяна и сотрудников кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ. Итогом явилась монография — А.В. Папаян, Э.К. Цыбульский «Острые токсикозы в раннем детском возрасте» (1979), переизданная (1983), переведенная на болгарский язык (1984) [4]. М.С. Маслов и сотрудники кафедры представили результаты изучения особенностей клинической картины и лечения заболеваний печени, поджелудочной железы в сборнике «Труды Ленинградского государственного педиатрического медицинского института» (1940), в главах руководства по педиатрии (1938), в монографии «Болезни печени и желчных путей у детей» (1951).

Приоритетным научным направлением М.С. Маслова и кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ являлась разработка проблемы сепсиса и септических состояний. В серии работ сотрудников ЛПМИ отражены особенности патогенеза, клинического симптомокомплекса и лечения сепсиса у детей. Среди них публикации «Патогенез токсических, септических и дистрофических состояний у детей» (1948), «Новые данные о патогенезе септических и токсических состояний и о расстройствах регуляторных механизмов при них у детей раннего возраста» (1952), монография «Сепсис и септические состояния» (1959).

Важной проблемой сердечно-сосудистой патологии у детей посвящены научные исследования, проводимые в Военно-медицинской академии и ЛПМИ. На кафедре факультетской педиатрии ЛПМИ разрабатывались методы диагностики и лечения ревматизма, оценивались гемодинамика при пороках сердца у детей. Большое внимание было уделено проблеме заболеваний органов дыхания у детей. Изучались особенности этиологии, патогенеза, клинических проявления, лечения пневмоний, дыхательной недостаточности. Внедрение результатов исследования в практику позволило снизить леталь-

ность от пневмонии у детей. Перу М.С. Маслова принадлежат публикации «Особенности заболеваний органов дыхания» в руководстве по педиатрии (1938), «Достижения в области лечения пневмоний у детей раннего возраста» (1940), «Этиология и лечение пневмоний у детей раннего возраста» (1947), «Патогенез пневмоний у детей» (1948), монография «Патогенез дыхательной недостаточности при пневмониях у детей и ее лечение» (1953). Продолжила исследования по данной проблеме ученица академика М.С. Маслова проф. кафедры факультетской педиатрии М.Г. Чухловина. В 1958 г. по инициативе М.С. Маслова был открыт специализированный санаторий для детей, больных хроническими воспалениями легких, который через пять лет стал называться «имени проф. Михаила Степановича Маслова».

С первых дней существования НИИ ОММ и ЛПМИ получили приоритет исследования по детской нефрологии. Результаты исследований сотрудников обобщены в сборниках «Нефропатии детского возраста» (1935), «Нефропатии детского возраста в свете новых исследований» под ред. Ю.А. Менделевой (1935), в главах учебника «Краткий учебник детских болезней» (1933) и руководств по педиатрии «Особенности патологии мочеполовой сферы» (1938), «Болезни почек у детей» (1963).

Проблеме подготовки кадров для практического здравоохранения М.С. Маслов уделял большое внимание. Это нашло отражение в публикациях: «Об организации практических занятий на клинических кафедрах» (1940), «За правильное распределение функций на кафедре» (1946), «Повышение научной квалификации преподавателей» (1946), «О методике практических занятий на клинических кафедрах» (1955). Лекции по педиатрии академика М.С. Маслова отличались научной новизной, содержательностью, мастерским изложением, сопровождалась демонстрацией больного ребенка. Опубликованные М.С. Масловым «Лекции по факультетской педиатрии» в двух частях (1957–1960) были настольной книгой студентов и практикующих врачей [1–4].

М.С. Маслов — автор более 200 научных работ, из них 16 монографий, 8 учебников и 5 сборников трудов. На фундаментальных трудах профессора М.С. Маслова воспитывалось несколько поколений педиатров нашей страны.

М.С. Маслов — врач-педиатр большой эрудиции, сохранивший здоровье и вернувший радость жизни тысячам больных детей. Свой большой клинический опыт и мастерство М.С. Маслов щедро передавал ученикам. В своих воспоминаниях заведующая кафедрой факультетской педиатрии проф. А.А. Валентинович (1966) подчеркивала: «Михаил Степанович всегда говорил, что вдумчивый врач в каждом больном должен черпать материал для увеличения своего научного багажа и получить в своей

врачебной деятельности то глубокое, высшее удовлетворение, какое дает сочетание научного анализа и успешно проведенного лечения» [2].

Под руководством М.С. Маслова выполнены и защищены 36 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, при научном консультировании подготовлены 10 докторских диссертаций.

В воспоминаниях о М.С. Маслове проф. А.Ф. Тур писал (1966, 1969): «В своей исследовательской деятельности, продолжавшейся более полувека, Михаил Степанович никогда не останавливался, всегда шел вперед, искал новое и часто говорил своим ученикам и сотрудникам: кто остановится, тот неизбежно покатится назад, быстро отстанет от современного уровня науки» [3].

М.С. Маслов вел большую научно-общественную работу как бессменный председатель Ленинградского общества детских врачей, активный член Всесоюзного общества детских врачей и международной ассоциации педиатров, член редколлегий журналов «Педиатрия», «Вопросы охраны материнства и детства», действительный член Польской, Болгарской, Французской академий наук. М.С. Маслов (как член исполнительного комитета Международной ассоциации педиатров) участвовал в организации IX Международного конгресса в Монреале (1959) [1].

Светлый образ М.С. Маслова — большого ученого-мыслителя, педагога, врача воссоздают воспоминания коллег, учеников [1–5]. История врачебной, научной, педагогической, общественной деятельности М.С. Маслова подробно освещена в книге Г.Л. Микиртичан «М.С. Маслов (1885–1961)» [1].

Верность своей профессии — педиатрии М.С. Маслов пронес через всю свою жизнь. В актовой речи на торжественном заседании, посвященном 75-летию, М.С. Маслов произнес: «Педиатрия — это самая чудесная, самая благородная специальность. Если бы меня спросили, какую бы профессию я выбрал, если бы был молод, с полной ответственностью говорю: я пошел бы на педиатрический факультет».

Заслуги М.С. Маслова в деле развития отечественной педиатрии высоко оценены. В 1935 г. М.С. Маслову присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР, в 1943 г. присвоено звание генерал-майора медицинской службы, в 1945 г. М.С. Маслов избран действительным членом АМН СССР.

В 1940 г. М.С. Маслов награжден орденом Красной Звезды, в 1946 г. награжден орденом Трудового Красного Знамени, в 1947 г. — орденом Ленина, в 1948 г. — вторым орденом Трудового Красного Знамени.

М.С. Маслов (1885–1961) вошел в историю как один из крупнейших российских педиатров, сформировавший одну из ведущих научных педиатрических школ страны, внесший большой вклад в развитие отечественной педиатрической науки и практики. Как ученый, педагог, врач, общественный деятель Ми-

хаил Степанович Маслов является гордостью отечественной педиатрической науки.

Традиции научной педиатрической школы академика М.С. Маслова бережно сохранены и продолжены кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ под ру-

ководством проф. А.А. Валентинович (1961–1974), СПбГПМА, СПбГПМУ под руководством заслуженного деятеля науки РФ, акад. РАЕН, проф. А.В. Папаяна (1974–2002), проф. Н.Д. Савенковой (с 2002 г. по настоящее время).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Микиртичан Г.Л.* Под ред. А.И. Клиорина. М.С. Маслов (1885–1961). М: Медицина 1990; 176. (Mikirtichan G.L. A.I. Klorin (ed.). M.S. Maslov (1885–1961) Moscow: Medicina 1990; 176.)
2. *Валентинович А.А.* Большой ученый. Советский педиатр 1966; 20: 1. (Valentinovich A.A. Great scientist. Sovetskij pediater 1966; 20: 1.)
3. *Тур А.Ф.* М.С. Маслов. М: Медицина 1961; 31. (Tur A.F. M.S. Maslov. Moscow: Medicina 1961; 31.)
4. *Леванович В.В., Савенкова Н.Д., Микиртичан Г.Л.* Михаил Степанович Маслов — основатель кафедры факультетской педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института. Материалы конференции «Педиатрия: из XIX в XXI век». Ст-Петербург 2005; 10–14. (Levanovich V.V., Savenkova N.D., Mikirtichan G.L. Mikhail S. Maslov — Founder of the Department of Pediatrics Faculty of the Leningrad Pediatric Medical Institute. The conference materials «Pediatrics: from XIX to XXI century». St-Petersburg 2005; 10–14.)
5. *Клиорин А.И.* Воспоминания о М.С. Маслове ученика и сотрудника. Материалы конференции «Педиатрия: из XIX в XXI век». Ст-Петербург 2010; 3–4. (Kliorin A.I. Memories of M.S.Maslove student and employee. The conference materials «Pediatrics: from XIX to XXI century». St-Petersburg 2010; 3–4.)

Поступила 17.08.15

Педиатрический факультет Ярославского государственного медицинского университета (к 45-летию со дня образования)

Л.Ф. Шмонин

Ярославский государственный медицинский университет

The Pediatric Faculty of the Yaroslavl State Medical University (on the occasion of the 45th anniversary of its foundation)

L. F. Shmonin

Yaroslavl state medical University

Говоря о сегодняшнем дне педиатрического факультета, который отмечает 45-летие, нельзя не вспомнить тех, кто стоял у его истоков. Факультет был создан приказом Минздрава РСФСР №153 от 19 июня 1970 г. Именно в 60-е годы XX века в коллективе Ярославского медицинского института (ныне Ярославский государственный медицинский университет – ЯГМУ) образовалась группа педиатров высокой квалификации во главе с заслуженным деятелем науки РСФСР, проф. Александрой Ивановной Титовой (см. фото). В их числе были проф. Тамара Матвеевна Голикова, д.м.н. Антонина Васильевна Волкова, к.м.н. Василий Дмитриевич Сурков, Татьяна Никитична Николаева, Таисия Георгиевна Железнова, Надежда Александровна Котова и ряд других

сотрудников кафедры детских болезней лечебного факультета. Под руководством А.И. Титовой была создана Ярославская педиатрическая школа. Именно из ее недр черпал кадры и силы педиатрический факультет в годы своего становления. В организацию факультета большой вклад внес первый декан факультета доцент кафедры нормальной анатомии Анатолий Дмитриевич Хрусталева, известный своим высоким профессионализмом.

При становлении педиатрического факультета неоценимую роль сыграл продолжатель дела своего учителя – проф. А.И. Титовой доцент Василий Дмитриевич Сурков (профессор с 1993 г.). Все свои силы и знания, талант организатора и большой практический опыт он отдавал делу воспитания высоко-



Заслуженный деятель науки РСФСР, проф. А.И. Титова (в центре) с сотрудниками и клиническими ординаторами кафедры детских болезней Ярославского медицинского института.

квалифицированных медицинских кадров. С 1977 г. В.Д. Сурков стал заведующим кафедрой госпитальной педиатрии; с 1993 г. кафедру возглавил проф. Владимир Иванович Марушков, с 2014 г. — проф. Ирина Михайловна Мельникова.

В том же году была организована кафедра факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней на клинической базе детского отделения медико-санитарной части НЯ НПЗ и детского отделения больницы Северной железной дороги (заведующая — доцент Татьяна Никитична Николаева, профессор с 1989 г.). В 1984 г. из состава кафедры госпитальной педиатрии выделилась кафедра педиатрии факультета специализации и усовершенствования врачей (заведующая — доцент Ольга Игоревна Герасимова, с 2004 г. — проф. Лидия Ивановна Мозжухина). В 1998 г. из состава кафедры госпитальной педиатрии образовалась кафедра поликлинической педиатрии (заведующая — проф. Наталия Леонидовна Черная), основной клинической базой которой стала детская поликлиника №5.

В сентябре 1975 г. были созданы еще две педиатрические профильные кафедры: детской хирургии (заведующий — доцент Юрий Прокопьевич Губов, профессор с 1987 г., с 2004 г. — проф. Валерий Федорович Бландинский) и детских инфекций (заведующая — доцент Таисия Георгиевна Железнова, с 1984 г. — доцент Владимир Петрович Киселев, с 2006 г. — доцент Иван Германович Ситников, профессор с 2008 г.). В 1974 г. были организованы профильные кафедры педиатрического факультета на клинической базе больницы Северной железной дороги: кафедра хирургических болезней (заведующий — проф. Николай Петрович Пампутис, с 1990 г. — проф. Герман Алексеевич Суханов, с 2004 г. — проф. Юрий Константинович Александров), терапии (заведующий — проф. Елена Леонидовна Иванова, с 1980 г. — доцент Александр Алексеевич Зотов, профессор с 1994 г., с 2008 г. — проф. Андрей Евгеньевич Кратнов).

В настоящее время студенты педиатрического факультета обучаются на 44 кафедрах университета. Преподавание непрофильных дисциплин ведется на 38 кафедрах, общих для всех факультетов университета. На 6 профильных кафедрах педиатрического факультета численность профессорско-преподавательского состава составляет 51 человек. Из них преподавателей с учеными степенями — 78,4%, в том числе докторов наук — 21,6%. На факультете обучаются 860 студентов, из них 212 — на внебюджетном финансировании. От 20 до 42% студентов на разных курсах обучаются по целевому набору с разных территорий России: Ярославской, Вологодской, Костромской, Калужской, Владимирской, Московской, Брянской, Мурманской области.

В соответствии с уставом университета руководящим органом факультета является Совет факультета, который возглавляет с 2007 г. декан факультета, доцент кафедры госпитальной педиатрии, заслуженный

врач РФ Леонид Федорович Шмонин. В своей работе Совет ориентирован на повышение эффективности системы управления качеством образовательного, научного и воспитательного процесса на факультете. Для этой цели и текущего мониторинга качества подготовки студентов за последние годы в учебном процессе на факультете внедрена балльно-рейтинговая система, интернет-тестирование, активные и интерактивные формы обучения и др. На профильных кафедрах особое внимание уделяется практической подготовке выпускников, готовности их к самостоятельной профессиональной деятельности. Факультет широко известен научными и практическими достижениями в различных областях педиатрии и в первую очередь в детской пульмонологии, детской кардиологии, детской хирургии.

Профильные кафедры являются учебно-методическими центрами и для практических врачей города и области. Разрабатываемые научные исследования носят прикладной характер и направлены на решение задач здравоохранения региона. Так, на кафедре госпитальной педиатрии изучаются вопросы патогенеза, клинических особенностей и лечения бронхолегочных заболеваний. Кафедра факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней разрабатывает диагностику и лечение патологии сердечно-сосудистой системы. Кафедра поликлинической педиатрии изучает факторы, влияющие на состояние здоровья и развитие детей, участвует в реализации Федеральных целевых программ, занимается проблемами диагностики экзозависимых заболеваний и их профилактики. Кафедра детской хирургии занимается проблемами детской ортопедии и урологии, хирургии новорожденных и гнойно-септических заболеваний. Кафедра хирургии педиатрического факультета — диагностикой и лечением эндемического зоба, проблемой диабета и его осложнений. Кафедра терапии — вопросами иммунопатогенеза, комплексной терапии и профилактики при ревматических заболеваниях, ишемической болезни сердца, патологии щитовидной железы. Образовательная программа факультета по педиатрии в 2013 г. и 2014 г. вошла в «Лучшие образовательные программы инновационной России».

В течение 30 лет, до 2007 г. деканом факультета был доцент, заведующий кафедрой общей гигиены, заслуженный работник высшей школы Юрий Александрович Буров, который много сил и энергии отдал организации учебного процесса на факультете, при этом был всегда принципиален, отечески строг и требователен как к студентам, так и к преподавателям.

За последние годы в деканате внедрен программный электронный модуль «База данных студентов ЯГМУ» и электронный документооборот кафедра—деканат—ректорат. Деканат осуществляет контроль за работой кафедр, связанной с основными направлениями деятельности университета: организационной, организационно-методической, научно-исследователь-

ской, воспитательной, совместной работы с органами практического здравоохранения, а также с материально-техническим оснащением учебного процесса. В последние годы акцент был сделан на совершенствование контроля знаний студентов, текущего и итогового тестового контроля, балльно-рейтинговой оценке их знаний, ежегодном междисциплинарном тестировании остаточных знаний студентов, внедрении активных и интерактивных методов обучения, издании учебно-методических пособий. С 2010 г. введены единые принципы рейтинговой оценки учебных достижений студентов, с 2011 г. — рейтинговая оценка результатов ГИАВ, с 2012 г. — система факультетского рейтинга студентов.

С 2012 г. система контроля успеваемости интегрирована с системой электронного документооборота (СЭД) университета. Посредством СЭД осуществляется поступление с кафедр аттестационных ведомостей и отчетов о ходе ликвидации текущей и академической задолженности. Осуществлен переход к трехступенчатой форме проведения аттестационных испытаний. Совершенствование образовательного процесса опирается на традиционные формы организации учебы: интеграцию (координацию, комплексирование и преемственность), интенсификацию, унификацию, учебно-исследовательскую работу, проблемное обучение. Большую помощь в учебном процессе оказывает библиотека университета, которая за последние годы стала современным библиотечно-информационным центром, обладающим собственными электронными ресурсами и обеспечивающим доступ к мировым информационным сетям и возможностью пользоваться мировыми информационными ресурсами через сеть Интернет.

Студенты начальных курсов получают базовые знания по циклам естественнонаучных и медико-биологических дисциплин. Знания, полученные по вышеназванным дисциплинам, закрепляются и дополняются в дальнейшем при изучении клинических курсов. Преподавание на первых 3 курсах студентам педиатрического факультета проводится в семи учебных корпусах университета, а на последующих курсах — на клинических базах, в качестве которых для профильных кафедр факультета используются детские отделения многопрофильных городских больниц, детской клинической больницы №1, областной детской клинической больницы, дорожной клинической больницы Северной железной дороги и детские поликлиники города.

В учебном процессе широко используется современное диагностическое и лечебное оборудование, в основном принадлежащее клиническим базам кафедр. Это областной перинатальный центр, детский клиничко-диагностический центр и отделения детской областной клинической больницы. Оснащены современной аппаратурой детский кардиологический центр клинической больницы №10 — основная база кафедры факультетской педиатрии и респираторный

центр детской клинической больницы №1 — основная база кафедры госпитальной педиатрии. Научно-теоретический и практический уровень обеспечения учебно-воспитательного процесса достаточно высок и соответствует современным требованиям подготовки специалистов.

Особое внимание на клинических кафедрах уделяется обучению практическим навыкам. Для этого каждый студент заполняет «Книжку учета практических умений студентов 2–6 курсов педиатрического факультета», которая дает возможность отслеживать и интегрировать обучение практическим навыкам и умениям как на практических занятиях, так и на производственной практике. Для совершенствования практической подготовки создан Учебный центр формирования и совершенствования практических навыков, функционирующий уже более 5 лет. В процессе отработки практических навыков на тренажерах акцент делается на технологию выполнения той или иной манипуляции по принципу моделирования профессиональной деятельности. В центре проходят подготовку студенты с 1-го курса. Для отработки навыков, начиная с простейших процедур ухода и заканчивая тактикой врачебных манипуляций, в центре предусмотрены учебные модели разных медицинских структур. Студенты младших курсов имеют возможность отработать основные навыки ухода за больными с патологией сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем, в том числе за пациентами с длительно незаживающими трофическими ранами, пролежнями и другой хирургической патологией кожи с использованием самых современных перевязочных материалов. С 4-го курса занятия строятся по принципу практического решения ситуационных задач по оказанию неотложной помощи в критических ситуациях. Все кабинеты центра оснащены мультимедийными информационными системами, позволяющими во время занятий показывать обучающие фильмы и презентации, проводить прямые телетрансляции операций. В условиях учебного центра содержание обучения направлено не только на приобретение студентами отдельных навыков, но и на обучение их работе в команде, выработку навыков общения с пациентами.

Большое внимание уделяется научно-исследовательской работе студентов. Представители педиатрического факультета ежегодно становятся победителями, призерами и дипломантами российских межвузовских студенческих научных конференций. В рамках работы студенческого научного общества (СНО) в университете ежегодно проводится Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», по итогам работы конференции выпускается (в печатном и электронном формате) сборник научных работ студентов и молодых ученых. В ноябре 2014 г. студенты

факультета участвовали во Всероссийской студенческой олимпиаде по педиатрии в Санкт-Петербурге и заняли 5-е место среди 32 участвовавших в ней вузов. Стратегическим направлением укрепления связи учебного процесса с лечебным является широкое участие студентов, особенно старших курсов, в лечебно-профилактической и организационно-методической работе отделения, больницы, поликлиники. Формы и содержание этой работы многообразны и зависят от специфики специальности (занятия в кружке СНО, производственная практика, практические занятия, дежурства и т.п.).

Связь учебного процесса факультета с основными задачами практического здравоохранения осуществляется следующим образом:

- в рамках действующего образовательного стандарта проводится коррекция учебных планов и рабочих программ с учетом местных условий формирования здоровья и региональной патологии;
- привлекаются к преподаванию клинических дисциплин наиболее опытные врачи лечебных учреждений, главные специалисты департамента здравоохранения и фармации области;
- преподаватели и студенты активно участвуют во врачебных клинических и клинико-анатомических конференциях, семинарах, обходах, консилиумах (все клинические кафедры);
- главные специалисты департамента здравоохранения участвуют в работе ГЭК;
- преподаватели привлекаются к деятельности в различных инстанциях департамента здравоохранения (коллегия департамента здравоохранения, аттестационные комиссии, внештатные главные специалисты).

В течение последних лет в выводах Государственной экзаменационной комиссии отражалось, что профессиональная подготовка выпускников педиатрического факультета ЯГМУ, их нравственный, культурный уровень соответствуют современным требованиям, предъявляемым к молодым специалистам.

Заинтересованность практического здравоохранения в специалистах, выпускниках педиатрического факультета ЯГМУ, за последние годы сохраняется и существенно не меняется. При опросе работодателей из практического здравоохранения путем анкетирования о компетенциях выпускников ЯГМУ, прове-

денном отделом качества образования и инноваций университета, были получены следующие результаты: наиболее удовлетворены качеством образования те работодатели, которые работают с выпускниками педиатрического факультета (доминируют ответы «удовлетворен» — 76%, «удовлетворен, но не в полной мере» — 24% и полностью отсутствуют неудовлетворительные ответы).

Отделом качества образования университета было проведено анонимное анкетирование 99,2% выпускников по самооценке освоения практических навыков. Мнение выпускников об уровне своей профессиональной подготовки примерно сопоставимо с мнением работодателей. Наибольшая удовлетворенность наблюдается у выпускников педиатрического факультета («удовлетворены» — 50%, «удовлетворены, но не в полной мере» — 50%). Эти данные указывают на достаточно хороший уровень компетенции выпускников педиатрического факультета. Таким образом, по результатам самооценки, подавляющее число наших выпускников неплохо подготовлены к дальнейшей практической работе, с учетом того, что впереди у них последипломный этап обучения. Это подтверждают и благоприятные письменные отзывы представителей практического здравоохранения о работе наших выпускников. Они отмечают высокий уровень подготовки, позволяющий выпускникам легко адаптироваться к изменяющимся практическим требованиям, исходя из реалий нашей жизни. Значительный вклад вносит факультет в комплектование врачебных кадров Ярославской, Вологодской и Костромской областей. Уже в начале 2015 г. 57% студентов 6-го курса заключили договора с территориальными органами здравоохранения по целевой подготовке в клинической интернатуре с последующим конкретным местом трудоустройства.

За годы существования факультета подготовлено 6113 врачей-педиатров, а также врачей других специальностей, которые успешно трудятся в практическом здравоохранении, занимаются административной работой, научными исследованиями, педагогической деятельностью (см. таблицу). Практически все молодые преподаватели подготовлены в системе ординатура — аспирантура из числа выпускников факультета.

Более 40 выпускников стали преподавателями факультета: д.м.н. И.В.Иванова, И.М. Мельникова,

Таблица. Выпуск на педиатрическом факультете за последние 5 лет

Форма обучения	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Бюджетное	125	117	123	126	114
Внебюджетное	14	18	14	12	10
Всего...	139	135	137	138	124

Л.И. Мозжухина, Т.А. Румянцева, Е.П. Ситникова, И.Г. Ситников, Е.М. Спивак, О.Г. Челнокова, В.В. Шиленкова, кандидаты медицинских наук О.А. Аленкина, Т.В.Кораблева, В.В. Нестеров, Е.С. Углов, С.Ю. Шпынова и др. В рамках федеральной программы «Российские интеллектуальные ресурсы» Ярославская областная общественная организация Российский союз молодежи и мэрия г. Ярославля последние годы издают справочник «Лучшие выпускники школ и вузов Ярославской области», в который ежегодно входят выпускники педиатрического факультета ЯГМУ.

На факультете созданы условия для повышения культурного уровня студентов, их гармоничного развития и воспитания, реализуются общественные и культурные проекты и инициативы. Работа по адаптации студентов к обучению в высшей школе начинается с первых дней учебы. Большую роль в этом процессе играют кураторы академических студенческих групп 1-го курса. Первокурсники активно вовлекаются во внеучебные мероприятия, благодаря деятельности Студенческого совета академии. Традиционными мероприятиями являются День знаний, День первокурсника, День национальных культур, выступления студенческого театра эстрадных миниатюр, Пушкинский бал, спортивный праздник «Эстафета поколений», Татьянин день,

«Студень на льду». Большую популярность приобрели интеллектуальные игры «Что? Где? Когда?» между студентами и преподавателями, выставки художественной фотографии, активно работают объединения по интересам (фото, шахматы, танцы). Реализуются разнообразные творческие проекты («Моя малая Родина», «День Победы» и др.), способствующие патриотическому и гражданскому воспитанию молодежи. Важнейшей частью деятельности являются мероприятия спортивно-оздоровительной направленности, вузовские спартакиады и олимпиады.

Таким образом, многолетний опыт работы педиатрического факультета показывает, что содержание, уровень и качество подготовки по специальности «педиатрия» соответствуют требованиям государственного образовательного стандарта. Подготовка осуществляется квалифицированными кадрами на достаточно высоком научном и методическом уровне с использованием передового опыта. Факультет имеет высокопрофессиональный профессорско-преподавательский коллектив с хорошей перспективой развития, его выпускники пользуются спросом и имеют заслуженный авторитет в практическом здравоохранении и достойно представляют Ярославский государственный медицинский университет в лечебных учреждениях Российской Федерации.

Поступила 19.05.15

Внимание опечатка!

В №4 за 2015 год на с. 19 в статье Ю.Н. Дементьевой "Иммунологические аспекты грудного вскармливания" допущена опечатка. В первом абзаце, в предложении «В грязном 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» следует читать «В грудном молоке...»

Приносим свои извинения автору!

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В этом номере предлагаем вашему вниманию материалы
конференции, которая состоится
24–25 ноября 2015 года в г. Казани.
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
им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ МЗ РФ, Казанский государственный медицинский университет, Ка-
занская государственная медицинская академия, Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ.

Участники конференции:

- 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.

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА:

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

тел.-факс: +7 (843) 267-81-00 (профессор Владимир Алексеевич Анохин),
+7 (917) 269-64-71 (Светлана Николаевна Власова)

e-mail: Светлана Власова tatexpo@mi.ru

Коклюш: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики

И.В. Николаева, А.Д. Царегородцев

Казанский государственный медицинский университет; ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Pertussis: Topical issues of epidemiology, diagnosis, and prevention

I.V. Nikolaeva, A.D. Tsaregorodtsev

Kazan State Medical University; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Несмотря на повсеместно проводимую вакцинацию, коклюш остается важной причиной младенческой заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире им болеют около 16 млн человек и примерно 195 тыс. случаев у детей заканчивается летальным исходом. Однако только 5–10% всех случаев коклюша диагностируется и регистрируется. Во многих странах мира, несмотря на широкий охват вакцинацией, в настоящее время идет, фактически, эпидемия коклюша, причем значительную долю среди заболевших составляют привитые дети. Подростки и взрослые являются основным резервуаром циклических вспышек коклюша, однако болезнь у них диагностируется редко. В обзоре приведены мнения ученых о причинах данного явления и предлагаемых мерах по снижению заболеваемости в разных возрастных группах. Тяжелые и осложненные формы коклюша, а также летальные исходы развиваются у детей первых месяцев жизни, в связи с чем современная стратегия вакцинации должна быть направлена на предупреждение инфицирования именно данной возрастной группы детей.

Ключевые слова: дети, коклюш, эпидемиология, диагностика, профилактика, вакцины.

Despite widespread vaccination, pertussis remains an important cause of infant morbidity and mortality. About 16 million people are ill with this disease and approximately 195 thousand children die worldwide every year. However, only 5–10% of all pertussis cases are diagnosed and notified. In spite of wide immunization coverage, there is really a pertussis epidemic in many countries of the world now; moreover, vaccinated children constitute a high proportion of disease cases. Adolescents and adults are a major reservoir for cyclic outbreaks of pertussis; however, they are rarely diagnosed with the disease. The review gives scientists' opinion on the causes of this phenomenon and proposed measures to reduce morbidity in different age groups. The severe and complicated forms of pertussis and fatal outcomes occur in babies during the first months of life and therefore current vaccination strategies should be aimed at preventing the infection just in this age group of children.

Key words: children, pertussis, epidemiology, diagnosis, prevention, vaccines.

Несмотря на успехи вакцинации, коклюш является важной причиной младенческой смертности и серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Глобальная проблема коклюша по-прежнему недооценена. По оценке CDC (Center for Disease Control and Prevention, США), только 5–10% всех случаев коклюша диагностируется и регистрируется. ВОЗ в 2013 г. представила сведения о 136 036 подтвержденных случаях коклюша, в то время как, по мнению CDC, ежегодно в мире заболевают коклюшем около 16 млн человек и примерно 195 000 случаев заканчивается летальным исходом [1]. В настоящее время заболеваемость коклюшем растет, причем наиболее интенсивный рост отмечается в странах, которые используют для вакцинации так называемые бесклеточные вакцины [2]. Во многих странах мира (Австралии, Канаде, Нидерландах, США и др.)

развилась эпидемия коклюша. Так, в Калифорнии в 2014 г. заболеваемость коклюшем возросла более чем в 5 раз, и было зарегистрировано 9935 новых случаев болезни. Вспышки заболевания отмечаются на всей территории США. Заболеваемость среди детей первого года жизни составила 174,6 на 100 000, причем 33% грудных детей нуждались в интенсивной терапии [3, 4]. Заболеваемость также была высокой среди детей старшего возраста и подростков (137,8 на 100 000).

В России объективно оценить эпидемиологическую ситуацию достаточно сложно. Согласно официальной статистике заболеваемость коклюшем в России в 2011 г. составила 3,34 на 100 тыс. населения и 29,89 на 100 000 детей в возрасте 0–14 лет [5]. Однако в Санкт-Петербурге, где широко проводилось лабораторное обследование длительно кашляющих больных, заболеваемость детей в последние годы достигала 100–200 на 100 000 населения соответствующего возраста. Эти цифры находятся на уровне, превышающем таковой в странах, расценивающих свою ситуацию как эпидемическую (например, в США, где заболеваемость в 2012 г. составила 13,3 на 100 000) [5]. Рост заболеваемости коклюшем в последние годы объясняется разными причинами: улучшением информированности врачей, использованием в отечественной практике чувствительных методов исследования (полимеразная

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

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5: 162–167

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венедиктовна — д.м.н., доц. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Царегородцев Александр Дмитриевич — д.м.н., проф., советник РНИМУ им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

цепная реакция), антигенной дивергенцией возбудителя и вакцинных штаммов, снижением напряженности поствакцинального иммунитета, недостаточной эффективностью бесклеточных вакцин, снижением общего охвата вакцинацией и др. [5–8].

Одной из ведущих причин высокой заболеваемости коклюшем в настоящее время некоторые авторы считают недостаточную эффективность ацеллюлярной вакцины, которая используется более чем в 50 странах мира [5–8]. В исследованиях J. Liko и соавт. (2013) показано, что дети, привитые только ацеллюлярной вакциной, в сравнении с вакцинированными цельноклеточной вакциной (хотя бы одной дозой) имеют относительный риск заболеть коклюшем 8,57 (при 5 дозах) или 3,55 (при 6 дозах) [6]. В то же время даже при использовании цельноклеточных вакцин (АКДС), законченном курсе вакцинации и 1 ревакцинации поствакцинальный иммунитет через 6 лет снижается наполовину и более [5]. По данным белорусских ученых, среди госпитализированных детей с подтвержденным коклюшем 66,7% составили привитые дети [7]. С учетом достаточно частого развития коклюша у привитых эффективность вакцинации, по оценкам некоторых авторов, составляет около 40% [8].

Снижение эффекта вакцинации может быть связано и с антигенной дивергенцией *B. pertussis* с вакцинными штаммами. Имеются данные о том, что использование вакцин привело к генетическим изменениям в структуре PT, PRN, и FIM циркулирующих штаммов [9]. Результаты генотипирования 149 штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в период с 1948 по 2010 г. в различных регионах России, свидетельствуют о том, что современная клональная структура штаммов *B. pertussis* отличается от таковой у вакцинных штаммов, что не может не сказаться на эффективности самой вакцины [10]. Однако объективных доказательств данной гипотезы пока нет [11].

Возбудитель коклюша грамотрицательная палочка *B. pertussis*, относящаяся к роду *Bordetella*. Еще 3 вида бордетелл (*B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*, *B. holmesii*) могут быть потенциально патогенными для человека. *B. parapertussis*, в частности, способна вызывать острое респираторное и/или коклюшеподобное заболевание (коклюш). *B. bronchiseptica* вызывает такую респираторную инфекцию, как «бронхисептикоз» у иммунокомпроментированных людей. *B. holmesii* может стать причиной септицемии и коклюшеподобной болезни (коклюша) [12]. По МКБ-10 различают: A37.0 – коклюш, вызванный *Bordetella pertussis*; A37.1 – коклюш, вызванный *B. parapertussis*; A37.8 – коклюш, вызванный другим уточненным возбудителем вида *Bordetella*; A37.9 – коклюш неуточненный.

В эпидемиологии современного коклюша значимую роль в качестве источника инфекции играют подростки и взрослые, которые переносят коклюш в легкой или в атипичной форме. В США, Великобритании, Германии у 20–26% взрослых с длительным кашлем была выявлена лабораторно подтвержденная коклюшная инфекция. Подростки и взрослые являются основным резервуаром для циклических вспышек заболевания и главным источником заражения в семьях детей первых месяцев жизни, у которых коклюш протекает особенно тяжело и представляет прямую угрозу для жизни [13]. К. Bisgard и соавт. (2004), обследуя 616 детей, выявили источник инфицирования в 43% случаев; при этом родители являлись источником инфекции для детей раннего возраста в 50–55% случаев, бабушки и дедушки – в 6–8%, братья и сестры – в 20% случаев [14, 15].

Патогенез коклюша сложен и до конца не изучен. *B. pertussis* продуцирует большой спектр токсинов и биологически активных субстанций, включая коклюшный токсин (PT), трахеальный цитотоксин (TCT), аденилатциклазу (CyaA), эндотоксин (LPS), филаментозный гемагглютинин (FHA), пертактин (PRN), дермонекротический токсин, агглютиногены (AGGs). Микроб тропен к мерцательному эпителию респираторного тракта на всем его протяжении. Бактерии повреждают эпителий дыхательных путей и альвеол в результате комбинированного действия нескольких факторов вирулентности, среди которых наиболее важными являются коклюшный токсин, филаментозный гемагглютинин, фимбрии и пертактин [16]. Патологический процесс выражен преимущественно в бронхах и бронхиолах, в меньшей мере – в трахее, гортани и носоглотке. Развивается локальное воспаление, угнетается деятельность реснитчатого аппарата клеток эпителия и увеличивается секреция слизи. В дальнейшем возможно изъязвление эпителия дыхательных путей с формированием некротического бронхита, бронхоолита, ателектазов, эмфиземы, бронхопневмонии. Не до конца известны причины возникновения типичного коклюшного кашля. По общепринятым представлениям в продолговатом мозге под воздействием импульсов, поступающих с рецепторного аппарата дыхательных путей, происходит формирование стойкого очага возбуждения по типу доминанты А.А. Ухтомского, в связи с чем неспецифические факторы (болевы раздражители, осмотр зева и др.) могут спровоцировать приступ судорожного кашля, вплоть до апноэ.

Для фульминантного коклюша характерен гиперлейкоцитоз и появление лейкоцитарных тромбов в легочных сосудах, развитие резистентной легочной гипертензии, приводящей к сердечной недостаточности, шоку и респираторному дистресс-синдрому [17]. У больных, погибших от тяжелой формы

¹ <http://www.uptodate.com/contents/microbiology-epidemiology-and-pathogenesis-of-bordetella-pertussis-infection/abstract/5-8>

коклюша, выявляются микроскопические или крупные кровоизлияния в мозг и легкие, атрофия коры головного мозга, истощение тимуса, селезенки, лимфатических узлов. В случаях коинфекции коклюша с респираторными вирусами в легких часто обнаруживаются гиалиновые мембраны. У всех погибших детей выявлялись патоморфологические признаки вторичного иммунодефицита и коинфекция с другими возбудителями (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция, MRSA² и др.) [18, 19]. По данным отечественных ученых, у всех детей, погибших от коклюша, выявлялась ассоциация *B. pertussis* и цитомегаловируса [20].

В настоящее время коклюш у невакцинированных сохраняет все характерные клинико-лабораторные особенности. Заболевание начинается постепенно с нарастающего в динамике сухого кашля (катаральная фаза длительностью от нескольких дней до 2 нед), при этом симптомы интоксикации, лихорадка, фарингит, как правило, отсутствуют. В пароксизмальной фазе кашель становится приступообразным и сопровождается гиперемией или цианозом лица, слезотечением, репризами, рвотой, апноэ, отхождением прозрачной мокроты. Кашель усиливается в ночное время, после физической или эмоциональной нагрузки. В зависимости от тяжести коклюша число приступов кашля с репризами в течение суток составляет от единичных до 40–50 в сутки. Фаза приступообразного кашля длится от 1 до 6 нед. Реконвалесценция продолжается несколько недель и характеризуется исчезновением приступов и постепенным уменьшением частоты и интенсивности кашля. У невакцинированных детей раннего возраста на фоне коклюша могут развиваться серьезные осложнения: пневмония, энцефалопатия, легочная гипертензия, пневмоторакс, сегментарные и долевые ателектазы, субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния, гипотрофия, гипогликемия, обезвоживание, носовые кровотечения, грыжи, ректальный пролапс, отит [21]. Осложнения наиболее часто развиваются у недоношенных детей, а также у детей с хронической патологией ЦНС, дыхательной системы и сердца.

У вакцинированных детей и подростков коклюш чаще протекает в атипичных формах, однако может проявляться всеми характерными симптомами [22]. Чаще отмечаются легкие, в том числе стертые, формы заболевания (не менее 40%), среднетяжелые формы регистрируются менее чем в 65% случаев. У привитых детей тяжелые формы коклюша не развиваются. Специфические осложнения со стороны бронхолегочной и нервной систем у привитых пациентов развиваются в 4 раза реже, чем у непривитых [23].

Наиболее значим коклюш для детей грудного возраста. Большинство случаев летального исхо-

да и тяжелых форм заболевания регистрируются именно в этой возрастной группе. Предиктором тяжелого коклюша у грудных детей является высокое содержание лейкоцитов с быстрым нарастанием их числа в динамике, наличие коинфекции, возраст менее 2 мес, лихорадка выше 37,5°C, недоношенность [24]. Из 7203 случаев коклюша, зарегистрированных у детей первого полугодия жизни в США в период с 1997 по 2000 г., в 63,1% случаев дети были госпитализированы, у 11,8% детей развилась пневмония, у 1,4% — судороги, у 0,2% — энцефалопатия и 0,8% детей умерли. В возрастной группе от 6 до 11 мес: 28,1% детей были госпитализированы, у 8,6% развилась пневмония, у 0,7% — судороги, у 0,1% — энцефалопатия и 0,1% детей умерли [25]. Летальные исходы, как правило, регистрировались у детей первых 3 мес жизни и были связаны со злокачественным течением коклюша («Malignant pertussis», «Fulminant pertussis»).

Фульминантный коклюш характеризуется развитием тяжелой пневмонии, легочной гипертензии, гиперлейкоцитоза, энцефалопатии и полиорганной недостаточности с последующим летальным исходом, несмотря на проведение антибактериальной и интенсивной терапии. Ранний возраст ребенка (менее 2 мес жизни), гиперлейкоцитоз > 50 000 в 1 мкл, легочная гипертензия, пневмония, гипоксемия, судороги ассоциируются с высоким риском смерти от коклюша [26–29].

Коклюш у детей раннего возраста часто (до 28%) протекает в форме коинфекции с другими респираторными вирусами [30]. Коинфекция респираторно-синцитиального вируса и *B. pertussis* выявлена у 8,5% младенцев первого полугодия жизни, госпитализированных с бронхолитом, в связи с чем рекомендуется обследование на коклюш неиммунизированных детей с инфекциями нижних отделов респираторного тракта [31]. Для микстинфекции коклюша с ОРВИ характерно более длительное и тяжелое течение и в некоторых случаях развитие летального исхода [32]. Присоединение вторичной бактериальной инфекции, вызванной *H. influenzae*, *S. pyogenes* и *S. aureus*, становится причиной развития у больных коклюшем пневмонии, синусита или среднего отита [13].

Выделяют «подозрительные», «вероятные» и «подтвержденные» случаи коклюша [33]. «Подозрительным» считается случай, при котором имеются характерные симптомы коклюша; «вероятным» — случай, при котором имеются характерные клинические признаки и выявлена эпидемиологическая связь с другим подозрительным или подтвержденным случаем. «Подтвержденным» считается случай коклюша, ранее классифицированный как «подозрительный» или «вероятный» после лабораторного подтверждения (с выделением культуры возбудителя или ДНК возбудителя путем ПЦР или специфических противокклюшных антител в парных сыворотках). При отсутствии лабора-

² Метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*.

торного подтверждения диагноза «вероятный» случай на основании клинических данных классифицируют как «подтвержденный».

Окончательный диагноз «коклюш» устанавливается [33]:

- клинически — на основании характерных симптомов болезни при отсутствии возможности проведения лабораторной диагностики или при отрицательных результатах лабораторного исследования;
- по подтверждению предварительного диагноза лабораторными методами (выделением культуры или ДНК возбудителя или противокклюшных антител);
- на основании характерных симптомов болезни с учетом наличия эпидемиологической связи с источником инфекции.

Коклюш, вызванный *B.pertussis*, следует дифференцировать с инфекциями респираторного тракта, вызванными *B.parapertussis*, *B.bronchiseptica*, *B.holmesii*, *M.pneumoniae* и аденовирусом [13]. Коклюшеподобный кашель может наблюдаться у детей с бронхолитом, пневмонией, муковисцидозом, туберкулезом, инородным телом дыхательных путей.

Лабораторному обследованию на коклюш подлежат все больные, кашляющие более 7 дней (2 раза бактериологическое и/или 1 раз ПЦР-исследование) [33]. При коклюше указанные исследования рекомендуется проводить в течение первых 3 нед болезни. Чувствительность бактериологического метода составляет 20–40% и наиболее низка у вакцинированных лиц или при проведении исследования на фоне антибактериальной терапии. ПЦР-анализ чувствительнее культурального, бактериологического в 2–3 раза.

В клинически неясных случаях, при отрицательных результатах бактериологического и ПЦР-исследований, поздних сроках заболевания рекомендуется двукратное серологическое обследование с интервалом 10–14 дней методом иммуноферментного анализа. Подтверждением диагноза «коклюш» у непривитых больных является обнаружение при однократном исследовании сыворотки крови IgM-антител или IgM-антител в различных сочетаниях с IgA- и IgG-антителами. При получении отрицательных результатов исследование повторяют через 10–14 дней. У детей, привитых против коклюша и утративших со временем поствакцинальные антитела, иммунный ответ формируется по вторичному типу: на 2–3-й неделе заболевания происходит интенсивный рост концентрации IgG-антител, уровень которых превышает пороговый в 4 раза и более, или на фоне низкой продукции IgM-антител происходит быстрое нарастание выработки IgA-антител и в дальнейшем — IgG. При заболевании детей первых месяцев жизни рекомендуются исследования парных сывороток крови у ребенка и матери, хотя отрицательный результат серологи-

ческого анализа в данном случае полностью не исключает инфицирования [33, 34].

В связи с ростом заболеваемости учеными разрабатываются и предлагаются новые стратегии профилактики коклюша. Во многих странах введена вторая ревакцинация в дошкольном возрасте. В связи со значимой ролью подростков и взрослых в эпидемиологии коклюша CDC рекомендует их ревакцинацию с использованием бесклеточной Tdap вакцины с уменьшенным содержанием коклюшных и дифтерийных антигенов [35]. Рассматривается вопрос о пожизненной ревакцинации [36].

В России уже широко используется ацеллюлярная вакцина в составе многокомпонентных вакцин. С учетом приведенных выше данных представляется обоснованным сохранить использование цельноклеточной АКДС-вакцины (хотя бы для одного введения в первичной серии вакцинации ацеллюлярной вакциной). Безусловно, есть смысл в проведении второй ревакцинации детей в возрасте 4–6 лет бесклеточной вакциной, что позволит снизить заболеваемость и у детей первого года жизни [4, 5].

В связи с опасностью коклюша для детей первых месяцев жизни в США и в большинстве стран Европы вакцинацию начинают с двухмесячного возраста бесклеточной вакциной. Обсуждается возможность введения первой дозы вакцины против коклюша новорожденным детям. В настоящее время доказана эффективная трансплацентарная передача противокклюшных антител к плоду и их протективная роль в защите грудных детей. Эффективность вакцинации матери в предупреждении заболевания у новорожденных на сегодняшний день составляет 89%! Вакцинация во время беременности может снизить ежегодную заболеваемость младенческим коклюшем на 33%, количество госпитализаций — на 38%, а смертность — на 49%. CDC рекомендует вакцинацию Tdap беременных женщин во время каждой (!) беременности, на сроке 27–36 нед [37–39]. Для предупреждения инфицирования грудного ребенка рекомендуется вакцинации всех (!) членов семьи: родителей, непривитых братьев и сестер и др. (стратегия «Кокон»). Это позволяет защитить ребенка в первые 6 мес его жизни еще до формирования вакцинального иммунитета. В России вакцина Tdap еще не лицензирована, поэтому вакцинация данных групп населения пока невозможна [5].

В настоящее время ученые всего мира работают над созданием новых эффективных вакцин от коклюша. Разработана живая ослабленная вакцина от коклюша BPZE 1 для интраназального введения. Результаты первой стадии клинических испытаний данной вакцины дали обнадеживающие результаты [40, 41]. Предполагается увеличить эффективность бесклеточной вакцины включением в ее состав новых антигенов. Однако приоритет по-прежнему отводится разработке малореактогенных цельноклеточных вакцин [42].

ЛИТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis in other countries. 2013; <http://www.cdc.gov/pertussis/countries.html>.
- World Health Organization. SAGE Working Group on Pertussis Vaccines (established March 2013). Background paper. 2014; http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf
- Mattoo S., Cherry J.D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 2: 326–382.
- Winter K., Glaser C., Watt J. et al. Pertussis Epidemic – California, 2014. Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63: 1129–1132.
- Таточенко В.К. Коклюш – недоуправляемая инфекция. Вopr соврем педиат 2014; 13: 2: 78–82. (Tatochenko V.K. Whooping cough – the non operated infection. Vopr sovrem pediat 2014; 13: 2: 78–82.)
- Liko J., Steve G., Robison B.S. et al. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. N Engl J Med 2013; 7: 368: 6: 581–582.
- Кудин А.П., Дралова В.В., Марукович В.В. и др. Применение ингаляционных глюкокортикоидов при лечении коклюша у детей. Мед журн 2013; 4: 125–128. (Kudin A.P., Dralova V.V., Marukovich V.V. et al. Application of inhalation glucocorticoids at treatment of pertussis at children. Med zhurn 2013; 4: 125–128.)
- Cherry J.D. Why do pertussis vaccines fail? Pediatrics 2012; 129: 968–970.
- Mooi F.R. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. Infect Genet Evol 2010; 10: 1: 36–49.
- Борисова О.Ю., Мазурова И.К., Ивашинникова Г.А. и др. Генетическая характеристика штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России. Медицинский альманах 2012; 2: 30–34. (Borisova O.Yu., Mazurova I.K., Ivashinnikova G.A. et al. The genetic characteristic of the strains *Bordetella pertussis*, allocated from patients with whooping cough in Russia. Meditsinskij al'manakh 2012; 2: 30–34.)
- Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertussis vaccines. Clin Infect Dis 2009; 49: 10: 1565–1569.
- Cherry J. D., Heininger U. Pertussis and other *Bordetella* infections. In: R.D. Feigin, J.D. Cherry, G.J. Demmler, S. Kaplan (eds.). Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. The W. B. Saunders Co, Philadelphia 2004; 1588–1608.
- Лануй Ф.И.³ Актуальность эффективной защиты против коклюша. Здоровье ребенка 2010; 3: 84–86. (Lapij F.I. Relevance of effective protection against whooping cough. Zdorov'e rebenka 2010; 3: 84–86.)
- Bisgard K.M., Pascual F.B., Ehresmann K.R. et al. Infant pertussis: who was the source? Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 985–989.
- Lobzin Y.V., Bakhareva N.V. Retrospective Study of the Clinical Epidemiological Characteristics of Pertussis in Infants Prior to Their First Vaccination in the Russian Federation. Infectious diseases and therapy 2015; 4: 1.
- Locht C. Molecular aspects of *Bordetella pertussis* pathogenesis. Int Microbiol 1999; 2: 3: 137–44.
- Soares S., Rocha G., Pissarra S. et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. Pediatrics 2010; 126: 816–827.
- Sawa M., Cohen M., Irazusta J.E. et al. Fulminant pertussis: a multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. Pediatr Pulmonol 2009; 44: 10: 970–980.
- Paddock C.D., Sanden G.N., Cherry J.D. et al. Pathology and Pathogenesis of Fatal *Bordetella pertussis* Infection in Infants. Clin Infect Dis 2008; 47: 3: 328–338.
- Попова О.П., Петрова М.С., Федорова И.М. и др. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и респираторного микоплазмоза у детей. Инфекционные болезни 2012; 10: 2: 43–48. (Popova O.P., Petrova M.S., Fedorova I.M. et al. Clinical and immunological features of the combined course of whooping cough and respiratory mycoplasmosis at children. Infektsionnye bolezni 2012; 10: 2: 43–48.)
- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough), Clinicians, Clinical Complications. 2012; <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/features.html>.
- Bortolussi R., Miller B., Ledwith M., Halperin S. Clinical course of pertussis in immunized children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 870.
- Сиземов А.Н., Комелева Е.В. Коклюш: клиника, диагностика, лечение. Лечащий врач 2005; 7: 82–87. (Sizemov A.N., Komeleva E.V. Whooping cough: clinic, diagnostics, treatment. Lechashhij vrach 2005; 7: 82–87.)
- Marshall H., Clarke M., Rasiah K. et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. Pediatr Infect Dis J 2015; 34: 4: 339–345.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis—United States, 1997–2000. Age distribution and incidence of reported cases. 2002; <http://www.cdc.gov/nip/ed/slides/pertussis8p.pp>
- Kundraft S.L., Wolek T.L., Rowe-Telow M. Malignant pertussis in the pediatric intensive care unit. Dimens Crit Care Nurs 2010; 29: 1–5.
- Rowlands H.E., Goldman A.P., Harrington K. et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. Pediatrics 2010; 126: 816–827.
- Theilen U., Johnston E.D., Robinson P.A. Rapidly fatal invasive pertussis in young infants--how can we change the outcome? BMJ 2008; 27: 337–343.
- Surridge J., Segedin E.R., Grant C.C. Pertussis requiring intensive care. Arch Dis Child 2007; 92: 11: 970–975.
- Versteegh F.G., Mooi-Kokenberg E.A., Schellekens J.F. et al. *Bordetella pertussis* and mixed infections. Minerva Pediatr 2006; 58: 131.
- Nuolivirta K., Koponen P., He Q. et al. *Bordetella pertussis* infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 1013.
- Zouari A., Touati A., Smaoui H. et al. Dual infection with *Bordetella pertussis* and *Mycoplasma pneumoniae* in three infants: case reports. Infection 2012; 40: 213.
- СП 3.1.2.3162-14. Профилактика коклюша. Санитарно-эпидемиологические правила. 2014; <http://35.rosпотреbnadzor.ru/Default.aspx?et=4&ig> (SP 3.1.2.3162-14. Prevention of whooping cough. Sanitary and epidemiologic rules. 2014; <http://35.rosпотреbnadzor.ru/Default.aspx?et=4&ig>)
- Ценева Г.Я., Курова Н.Н. Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша и лабораторная диагностика коклюша. Клин микробиол и антимикробная химиотер 2003; 4: 329–341. (Tseneva G.Ya., Kurova N.N. Microbiological characteristic of the causative agent of whooping cough and laboratory diagnosis of whooping cough. Klin mikrobiol i antimikrobnaya khimioter 2003; 4: 329–341.)
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 7: 131–135.

³ http://193.107.106.27/cgi-bin/irbis64r_01/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=VMU&P21DBN=VMU&S21STN=1&S21REF=&S21FMT=fullweb&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=M&S21STR=

36. Zepp F., Heininger U., Mertsola J. *et al.* Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 7: 557–570.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 13–15.
38. Terranella A., Asay G.R., Messonnier M.L. *et al.* Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics* 2013; 131: 5: 1748–1756.
39. Kharbanda E.O., Vazquez-Benitez G., Lipkind H.S. *et al.* Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014; 312: 18: 1897–1904.
40. Fedele G., Bianco M., Debie A.S. *et al.* Attenuated *Bordetella pertussis* vaccine candidate BPZE1 promotes human dendritic cell CCL21-induced migration and drives a Th1/Th17 response. *J Immunol* 2011; 186: 5388–5396.
41. Jahnmatz M., Amu S., Ljungman M. *et al.* B-cell responses after intranasal vaccination with the novel attenuated *Bordetella pertussis* vaccine strain BPZE1 in a randomized phase I clinical trial. *Vaccine* 2014; 32: 3350.
42. Cherry J.D. Pertussis: Challenges Today and for the Future. *PLoS Pathog* 2013; 9: 7: 1003418.

Поступила 30.06.15

Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций

Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, И.Г. Мустафин, С.В. Бойчук, М.А. Сатрутдинов, А.А. Андреева, С.А. Любин, И.В. Агапова

Казанский государственный медицинский университет; Детская республиканская клиническая больница; Детская городская больница №1, Казань

Specific features of immunity in neonatal infants with localized and generalized bacterial infections

Kh.S. Khaertynov, V.A. Anokhin, I.G. Mustafin, S.V. Boichuk, M.A. Satrutdinov, A.A. Andreeva, S.A. Lyubin, I.V. Agapova

Kazan State Medical University; Republican Children's Clinical Hospital; City Children's Hospital One, Kazan

Проведено исследование показателей клеточного иммунитета у детей с локализованными ($n=10$) и генерализованными ($n=15$) формами бактериальных инфекций (сепсис). Оценивалось содержание в крови различных групп лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) и субпопуляций лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19. Развитие сепсиса в 47% случаев сопровождалось лейкоцитозом, в 20% случаев — лейкопенией. При локализованных формах инфекций лейкоцитоз определялся у 30% детей, лейкопения у 10%. В 40% случаев при сепсисе и в 20% при локализованных инфекциях имела место абсолютная лимфопения. Острый период неонатального сепсиса сопровождался существенным снижением CD3+, CD4+, CD8+ и CD16/56+ субпопуляций лимфоцитов. Наибольшие изменения были зарегистрированы в субпопуляциях CD4+ и CD16/56+: в среднем показатели CD4+ лимфоцитов снижались в 3,9 раза относительно контроля, CD16/56+ лимфоцитов — в 3,6 раза, CD8+ лимфоцитов — в 2,7 раза. Локализованные формы инфекций характеризовались преимущественным снижением уровня субпопуляций CD4+ и CD16/56+. При этом уровень CD4+ лимфоцитов был достоверно ниже в группе детей с сепсисом. Таким образом, острый период как локализованных, так и генерализованных форм бактериальных инфекций протекает на фоне угнетения показателей клеточного иммунитета. Наиболее выраженные изменения регистрировались при сепсисе. Полученные результаты, свидетельствующие о развитии иммуносупрессии у детей с сепсисом, являются основанием для проведения иммуностимулирующей терапии.

Ключевые слова: дети, неонатальный сепсис, иммунный статус.

Cellular immunity indicators were investigated in infants with localized ($n=10$) and generalized ($n=15$) bacterial infections (sepsis). The blood levels of different groups of white blood cells (neutrophils, lymphocytes, monocytes) and lymphocyte subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD16/56, and CD19) were estimated. The development of sepsis was accompanied by leukocytosis and leukopenia in 47 and 20% of the cases, respectively. In localized infections, there was leukocytosis in 30% of the infants and leukopenia in 10%. Absolute lymphopenia was present in 40% of the cases of sepsis and in 20% of those of localized infections. The acute period of neonatal sepsis was accompanied by a substantial reduction in the level of CD3+, CD4+, CD8+, and CD16/56+ lymphocyte subpopulations. The highest changes were recorded in the CD4+ and CD16/56+: their counts were decreased by an average of 3,9 and 3,6 times, respectively, compared to the control values; CD8+ lymphocytes dropped by 2,7 times. Localized infections were characterized by a predominant fall in the number of CD4+ and CD16/56+ subpopulations. Moreover, the level of CD4+ lymphocytes was significantly lower than that in the sepsis group. Thus, the acute period of both localized and generalized bacterial infections took place in the presence of cellular immunity suppression. The most marked changes were recorded in sepsis. The findings suggesting the development of immunosuppression in infants with sepsis are the basis for immunostimulant therapy.

Key words: infants, neonatal sepsis, immune status.

В структуре инфекционных заболеваний новорожденных наиболее значим, безусловно, сепсис. Это связано с рядом причин, но в первую очередь с максимальной его распространенностью именно

в данной возрастной группе и с сохраняющейся высокой летальностью [1].

Известно, что течение и исход инфекционного процесса определяются «соотношением сил» между

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:168–173

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович — к.м.н., доц. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. той же каф.

Мустафин Ильшат Ганиевич — д.м.н., проф., зав. каф. биохимии указанного учреждения

Бойчук Сергей Васильевич — д.м.н., проф., зав. каф. патофизиологии указанного учреждения

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сатрутдинов Марат Альбертович — зав. отделением реанимации новорожденных Детской республиканской клинической больницы

Андреева Анастасия Александровна — врач-неонатолог того же отделения 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Любин Сергей Анатольевич — зав. отделением реанимации новорожденных детской городской больницы №1

Агапова Ирина Валентиновна — зав. отделением патологии новорожденных той же больницы

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125а

микроорганизмом и иммунной системой организма. Для обеспечения «перевеса сил» в свою сторону микроорганизмы располагают широким спектром возможностей, в частности, способностью продуцировать различные факторы агрессии: токсины, гемолизины, протеазы и др., способствующие формированию местного или генерализованного инфекционного процесса. Кроме того, для обеспечения результативности инфекционного вторжения микроорганизмами используется принцип «коллективного взаимодействия» (*quorum sensing system*) [2]. Бактерии не синтезируют факторы агрессии и не атакуют клетки хозяина до тех пор, пока не будет достигнута такая плотность микроорганизмов, при которой образующийся объем факторов патогенности будет гарантировать успешное развитие инфекционного процесса [2]. Наконец, для «ускользания» от реакции иммунной системы микроорганизмы используют такие механизмы, как образование капсулы, формирование биопленки, внутриклеточное паразитирование, антигенная изменчивость и пр. [2].

Чтобы эффективно противостоять инфекционной агрессии, организм располагает достаточным арсеналом средств защиты, состоящей, в том числе, из компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Поэтому не только восприимчивость, но и прогноз заболевания нередко определяется эффективностью иммунного ответа. Особенно это актуально для новорожденных детей, иммунная система которых характеризуется незрелостью факторов врожденного иммунитета и практически полным отсутствием адаптивных иммунных реакций [3].

Как показали наблюдения, у новорожденных сравнительно небольшая популяция Т-лимфоцитов, причем их активность относительно низка, адаптивные реакции формируются преимущественно участием Т-хелперов 2-го типа, более того, уровень взаимодействия между Т- и В-лимфоцитами недостаточен [4]. Самые низкие значения числа лимфоцитов отмечаются у недоношенных новорожденных. Исходно малый объем материнских IgG-антител и сравнительно невысокая способность собственных В-лимфоцитов синтезировать иммуноглобулины снижают возможности организма к эффективной эрадикации возбудителей постнатальных инфекций. Не исключено, что данная ситуация определяет и характер развития инфекционного процесса, возможность генерализации воспалительной реакции. Поэтому изучение показателей иммунного ответа при инфекционных заболеваниях у новорожденных детей может иметь важное как диагностическое, так и прогностическое значение.

Цель исследования: оценка состояния клеточных факторов врожденного и адаптивного иммунитета у детей периода новорожденности с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций.

Характеристика детей и методы исследования

Изучены клеточные показатели иммунитета у детей с локализованными (10 детей) и генерализованными (15 детей) формами бактериальных инфекций (сепсис). Исследования проводились в остром периоде заболеваний. Оценивалось содержание в крови различных групп лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) и субпопуляций лимфоцитов: CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (цитотоксические лимфоциты), CD16/56⁺ (NK-клетки), CD19⁺ (В-лимфоциты). Иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с использованием соответствующих моноклональных антител (Becton Dickinson).

В группе пациентов с сепсисом доношенными родились 8 (53%¹) детей, недоношенными — 7 (47%). В группе с локализованными формами инфекций в срок родились 4 (40%), остальные 6 (60%) — в результате преждевременных родов. Всего недоношенных детей было 13 (52%), в том числе 4 ребенка родились на сроке 28–30 нед гестации, 9 детей — на сроке 30–36 нед. Доношенных было 12 (48%) детей.

Диагноз неонатального сепсиса был установлен на основании развития синдрома системного воспалительного ответа с повышением в крови концентрации С-реактивного белка более 1,5 мг/дл, наличия одного или нескольких очагов инфекции, выделения микроорганизма из венозной крови. В 3 (20%) случаях имело место раннее развитие сепсиса, в 12 (80%) — позднее. У 4 (27%) детей зарегистрировано поражение пищеварительного тракта в форме язвенно-некротического энтероколита (у одного ребенка заболевание осложнилось перитонитом), у 7 (46%) — развилась пневмония, у 4 (27%) — гнойный менингит (табл. 1). У 3 (20%) детей имело место одновременное развитие пневмонии и язвенно-некротического энтероколита. В 2 случаях неонатальный сепсис закончился летальным исходом: в одном случае это был ребенок с гнойным менингитом, осложнившимся обширным кровоизлиянием в правую лобную долю головного мозга, в другом — ребенок, родившийся с экстремально низкой массой тела, у которого в последующем развились пневмония и язвенно-некротический энтероколит.

Этиология неонатального сепсиса была установлена только в 3 (20%) случаях: у 2 детей в результате выделения микроорганизма из крови (в одном случае высевалась *Kl.pneumoniae*, во втором — *S.similans*), у одного ребенка (с гнойным менингитом) — на основании обнаружения в ликворе антигена стрептококка группы В (*St.agalactae*). В группе детей с локализованными формами инфекции у девяти была диагностирована

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

пневмония, в одном случае имело место развитие пузырчатки новорожденных, обусловленной *S.aureus*.

Контрольную группу составили 13 здоровых детей (8 доношенных, 5 недоношенных) периода новорожденности.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с применением пакета программ Statistica for Windows 6,1 (Statsoft Inc., США) и программного обеспечения MSeXel (Microsoft). Значения исследуемых параметров у недоношенных детей статистически не отличались от показателей доношенных ($p>0,05$), поэтому сравнение значений в группах больных детей проводилось с показателями объединенной группы контроля.

Результаты

Установлено, что вектор изменений числа лейкоцитов периферической крови в остром периоде как генерализованных, так и локализованных форм инфекций имел разнонаправленную ориентацию. При сепсисе в 47% случаев (7 детей) отмечалось развитие лейкоцитоза, в 20% (3 ребенка) — лейкопении, в 33% (5 детей) количество лейкоцитов оставалось в пределах нормы. При локализованных формах лейкоцитоз определялся у 3 детей, лейкопения — у 1 пациента, нормоцитоз — у 6. Однако медиана количества лейкоцитов как при сепсисе, так и при локализованных формах инфекций достоверно не отличалась от значений контрольной группы (табл. 2). В то же время в обеих группах больных количество нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови достоверно

отличались от контроля. Как при сепсисе, так и при локализованных формах инфекций медиана числа нейтрофилов была достоверно выше, а лимфоцитов, соответственно, ниже контроля. При этом достоверной разницы изучаемых параметров между группами больных выявлено не было. Следует отметить, что у 6 детей при неонатальном сепсисе и у 2 при локализованных инфекциях имело место развитие абсолютной лимфопении.

Значения моноцитов крови при сепсисе были заметно выше, чем при локализованных инфекциях и в контрольной группе. Однако медиана моноцитов в обеих группах больных достоверно не отличалась от контроля. В 20% случаев неонатального сепсиса (у 3 детей) отмечалось развитие абсолютной моноцитопении. Сравнение медианы числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов крови с учетом сроков гестации как при локализованных, так и при генерализованных формах заболеваний достоверного различия между доношенными и недоношенными детьми не выявило ($p>0,05$). Однако развитие абсолютной лимфопении у недоношенных детей при неонатальном сепсисе регистрировалось в 2 раза чаще, чем у доношенных (табл. 3).

Острый период неонатального сепсиса протекает на фоне угнетения клеточного иммунитета, что проявлялось существенным снижением числа CD3+, CD4+, CD8+ и CD16/56+ лимфоцитов крови (см. табл. 2). Наиболее выраженные изменения были зарегистрированы в субпопуляциях CD4+ и CD16/56+ клеток: показатели CD4+ лимфоцитов снижались

Таблица 1. Очаги воспаления у детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций, абс. (%)

Локализация очага инфекции (клиническая форма)	Локализованные варианты инфекции (n=10)	Сепсис (n=15)
Легкие (пневмония)	9 (90)	7 (46)
Кожные покровы (пузырчатка)	1 (10)	—
Кишечник (энтероколит)	—	4 (27)
Мозговые оболочки (менингит)	—	4 (27)

Таблица 2. Показатели иммунных клеток крови у детей с различными формами бактериальных инфекций, Ме(МКР)

Показатель	Контрольная группа (n=13)	Сепсис (n=15)	Локализованные инфекции (n=10)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Лейкоциты	10000(9500—13 200)	13 800(8500—20 400)	12 800(11 400—16 800)	0,12	0,13	0,7
Нейтрофилы	2590(2160—3168)	8400(3400—14 500)	6602(5291—13 608)	0,001	0,001	1,0
Моноциты	1002(873—1183)	1400(700—1800)	970(858—1729)	0,17	0,95	0,59
Лимфоциты	6100(5510—8064)	3200(2000—4500)	3701(3198—5117)	0,0003	0,013	0,26
CD3	3908(3809—4937)	1098(805—2483)	2944(2562—3172)	0,0001	1,0	0,01
CD4	2900(2411—3557)	726(572—2026)	2278(2007—2478)	0,00009	0,04	0,01
CD8	866(570—1263)	316(184—0561)	670(474—0839)	0,001	1,0	0,025
CD16/56	842(506—1116)	229(34—0481)	302(131—0380)	0,0006	0,001	0,5
CD19	439(371—0892)	425(160—0568)	357(294—0594)	0,17	0,08	0,88

Примечание. Ме — медиана, МКР — межквартильный размах.

в 3,9 раза относительно контроля, а CD16/56+ лимфоцитов — в 3,6 и CD8+ лимфоцитов — в 2,7 раза соответственно. У недоношенных детей снижение уровня CD4+ лимфоцитов ниже минимальных значений отмечалось в 57% случаев, CD8+ лимфоцитов — в 100% случаев, CD16/56+ лимфоцитов — в 85% случаев, у доношенных детей — соответственно в 62, 75 и в 37% случаев (см. табл. 3).

Локализованные формы инфекций протекали на фоне низких числовых показателей субпопуляций CD4+ и CD16/56+. При этом уровень CD4+ лимфоцитов был достоверно ниже в группе детей с сепсисом. Значения CD16/56+, хотя и были самыми низкими при сепсисе, однако разница в сравниваемых группах не была достоверно значимой. Медиана значений цитотоксических CD8+ лимфоцитов при локализованных формах инфекций не отличалась от контроля. У недоношенных детей снижение уровня CD4+ лимфоцитов ниже минимального уровня отмечали в 50% случаев, CD8+ лимфоцитов — в 83%, CD16/56+ лимфоцитов — в 16%. У доношенных детей снижение числа CD8+ лимфоцитов ниже условного контроля имело место в 50% случаев, а CD16/56+ лимфоцитов — в 25% (см. табл. 3). Значения CD4+ лимфоцитов у доношенных детей всегда оставались в пределах нормы.

Изучение показателя В-лимфоцитов (CD19) позволило установить, что как при сепсисе, так и при локализованных формах инфекций значения исследуемого параметра достоверно не отличались от значений контрольной группы. Однако в 83% случаев у недоношенных детей с локализованными инфекциями и у всех детей с неонатальным сепсисом уровень CD19+ лимфоцитов был ниже минимальных значений, тогда как у доношенных детей такого рода изменения регистрировалось в 50 и 62% случаев соответственно.

Сравнение медианы числа всех изучаемых субпопуляций лимфоцитов с учетом сроков гестации не выявило достоверной разницы между доношенными и недоношенными детьми как при локализованных, так и генерализованных формах заболеваний ($p>0,05$).

Обсуждение

У детей периода новорожденности с учетом незрелости их адаптивной иммунной системы основное значение в обеспечении противoinфекционной защиты принадлежит факторам врожденного иммунитета — нейтрофилам, моноцитам, дендритным клеткам и пр. Как известно, регистрируемые при бактериальных инфекциях изменения в периферической крови в виде лейкоцитоза и нейтрофилии направлены, с одной стороны, на нейтрализацию микроорганизмов, с другой — на локализацию воспалительного процесса. Однако в ряде случаев при бактериальных инфекциях наблюдается не рост, а уменьшение числа лейкоцитов, неизбежно приводящее к снижению санирующей эффективности всего звена врожденного иммунитета и неспособности локализовать инфекцию. В нашем исследовании при сепсисе лейкопения регистрировалась в 2 раза чаще, чем при локализованной форме бактериальной инфекции. Причины формирования лейкопении различны. К числу таковых может быть отнесена и высокая активность процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток, что было описано нами ранее [5].

Безусловно, делать какие-либо обобщения и определять закономерности развития реакций на такой небольшой группе больных, как это было в наших исследованиях, невозможно. Мы попытались понять общую направленность изменений. Сравнительные исследования показали, что процесс формирования иммуносупрессии в ответ на инфекционную агрессию как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных в целом сходен. В большей мере изменения касаются клеток адаптивного звена иммунитета. Вполне ожидаем и выявленный нами факт большей частоты развития таких жизненно опасных иммуносупрессивных состояний при сепсисе (в сравнении с локализованными формами). По нашим данным, развитие сепсиса у недоношенных детей ассоциировано с тотальным подавлением эффекторного звена клеточных и гуморальных иммунных реакций (зна-

Таблица 3. Развитие иммуносупрессии в острой фазе генерализованных и локализованных форм инфекций, абс. (%)

Параметр	Дети с сепсисом (n=15)		Дети с локализованными инфекциями (n=10)	
	доношенные (n=8)	недоношенные (n=7)	доношенные (n=4)	недоношенные (n=6)
Лейкоциты ($<5 \cdot 10^9/\text{л}$)	0	3 (42)	0	0
Нейтрофилы ($<2 \cdot 10^9/\text{л}$)	0	1 (14)	0	0
Лимфоциты ($<3 \cdot 10^9/\text{л}$)	2 (25)	4 (57)	1 (25)	1 (16)
Моноциты ($<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$)	1 (12)	2 (28)	0	0
CD3 ($<1,9 \cdot 10^9/\text{л}$)	5 (62)	4 (57)	0	2 (33)
CD4 ($<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$)	5 (62)	4 (57)	0	3 (50)
CD8 ($<0,8 \cdot 10^9/\text{л}$)	6 (75)	7 (100)	2 (50)	5 (83)
CD16/56 ($<0,3 \cdot 10^9/\text{л}$)	3 (37)	6 (85)	1 (25)	1 (16)
CD19 ($<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$)	5 (62)	7 (100)	2 (50)	5 (83)

чимое снижение уровня Т8-эффекторов и В-лимфоцитов). По-видимому, эта закономерность не является патогномоничной для генерализованного варианта бактериальных инфекций. Достаточно часто иммуносупрессия подобного рода сопровождается локализованные формы инфекционной болезни. У 2 пациентов с локализованными формами инфекции (см. табл. 3) мы регистрировали явления лимфопении. Лейко- и нейтропения — симптомы, развившиеся в нашем случае только у недоношенных детей. Мы отдаем себе отчет в том, что выраженные изменения лейкоформулы (в том числе и описанные выше) в немалой мере определяются типом микроба, вызвавшего заболевание. Тем не менее, учитывая благоприятный исход болезни, мы можем констатировать, что прогностическое значение отрицательного результата теста и в нашем случае велико: отсутствие лейко- и нейтропении ассоциировано с благоприятным исходом (с отсутствием летального исхода) септического процесса.

Следует отметить, что зрелость плода, по-видимому, не главный и не единственный фактор, определяющий формирование иммуносупрессии при сепсисе. Достаточно часто описываемый феномен (дефицит того или иного фактора) мы наблюдаем у доношенных детей. Иммунодепрессивные ситуации имеют место и у пациентов с локализованными формами инфекционных заболеваний.

Даже на первый взгляд показатели иммунитета демонстрируют тот факт, что различия в показателях у доношенных и недоношенных касаются преимущественно клеток, ответственных за реализацию адаптивного иммунитета, и, что не менее удивительно, мы наблюдали их в основном в группах пациентов с локализованными формами инфекций. Развитие генерализованного процесса даже в числовом выражении «уравнивает» детей с разным уровнем зрелости. Более чем в половине случаев регистрируются серьезные изменения в уровне клеточных элементов адаптивного звена. Сходные, но менее выраженные по частоте реакции недоношенного ребенка мы наблюдали и при локализованной инфекции.

Важнейшее место в иммунной системе принадлежит, как известно, CD4⁺ лимфоцитам (Т-хелперы), определяющим и направляющим характер иммунного ответа при инфекционной агрессии. С учетом типа продуцируемых ими цитокинов Т-хелперы (Th) классифицируют на Th1, Th2 и Th17 [7]. При этом если Th1 стимулируют иммунитет против вирусов и внутриклеточных бактерий, то Th2 — против внеклеточных бактерий, Th17 — обеспечивают защиту от инфекций, обусловленных преимущественно грибами [8]. При сепсисе может иметь место подавление любого из трех субтипов Т-хелперов, проявляющееся как уменьшением их концентрации в крови, так и снижением синтеза вырабатываемых ими цитокинов. Цитотоксическим CD8⁺ лимфоцитам

и NK-клеткам (CD16/56) отводится основная роль в обеспечении противовирусного иммунитета. Снижение в крови числа NK-клеток ассоциируется с развитием или реактивацией латентной вирусной инфекции (к примеру, герпетической) [9]. Хорошо известен факт сочетания тяжелых форм менингококксемии с проявлениями герпетической инфекции.

Таким образом, у новорожденных детей бактериальные инфекции протекают на фоне низкого содержания факторов адаптивного клеточного иммунного ответа, что необходимо учитывать при проведении терапии. Ведущая роль в обеспечении противоинфекционной защиты при бактериальных инфекциях отводится гуморальному иммунитету, в частности, иммуноглобулинам. У детей периода новорожденности (особенно у недоношенных) способность синтезировать IgG-антитела снижена [10]. Активная передача их через материнскую плаценту, как известно, происходит лишь после 32-й недели гестации [11]. Поэтому концентрация материнских IgG в крови недоношенных детей очень низка. В связи с этим обоснованным является введение таким детям внутривенных иммуноглобулинов с заместительной целью. С другой стороны, факт существующей иммуносупрессии клеточного звена адаптивного иммунитета указывает на обоснованность проведения и иммуностимулирующей терапии.

Как уже отмечено, одним из механизмов, приводящих к снижению эффективности иммунного ответа при сепсисе и обуславливающих неблагоприятный исход заболевания, является апоптоз клеток иммунной системы. Примечательно, что в отличие от лимфоцитов, которые подвергаются ускоренному апоптозу, апоптоз нейтрофилов при сепсисе имеет отсроченный характер [12]. Увеличение выброса в кровотоки незрелых форм нейтрофилов в сочетании с задержкой апоптоза циркулирующих зрелых форм сопровождается значительным увеличением в крови больных с сепсисом числа нейтрофилов различной степени зрелости. Ранее нами было установлено, что острый период неонатального сепсиса протекает на фоне активации апоптоза лимфоцитов периферической крови [5]. В результате сепсисиндуцированного апоптоза снижается количество клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета — CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток [13–15].

Единственные клетки иммунной системы, демонстрирующие устойчивость к процессам апоптоза, — это Т-регуляторные клетки (Treg), уровень которых относительно других субпопуляций лимфоцитов увеличивается как в крови, так и в тканях [12]. Повышение уровня Treg при сепсисе сопровождается их иммуносупрессивным влиянием как на клетки врожденного иммунитета, проявляющегося снижением функциональной активности нейтрофилов и макрофагов, так и на факторы адаптивного иммунитета. При этом отмечается снижение пролифера-

ции и функциональной активности эффекторных Т-клеток [16, 17]. Результаты морфологических исследований тканей пациентов, умерших от сепсиса, также выявляют наличие выраженного апоптоза иммунных клеток, что наблюдалось у лиц разного возраста: новорожденных, детей старшего возраста и у взрослых [18–20]. Апоптоз клеток иммунной системы регистрируется не только в клетках периферической крови, но и в лимфоидных органах — селезенке, лимфатических узлах, тимусе, а также ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани [21].

В наших исследованиях у 27% детей неонатальный сепсис сопровождался развитием язвенно-некротического энтероколита. Гибель клеток пищеварительного тракта становится причиной нарушения целостности кишечной стенки, повышения ее проницаемости и транслокации грамотрицательных бактерий кишечной микрофлоры в системный кровоток, способствуя развитию такой формы реакции вро-

жденного иммунитета, как системный воспалительный ответ [7]. Результатом сепсисиндуцированного апоптоза является снижение эффективности иммунного ответа и ухудшение клиренса внутренних сред организма [22].

Заключение

Таким образом, острый период как локализованных, так и генерализованных форм бактериальных инфекций протекает на фоне снижения количественных показателей адаптивного клеточного иммунитета — субпопуляций CD4+ лимфоцитов, NK-клеток и CD8+ лимфоцитов. Наиболее выраженные изменения характерны для неонатального сепсиса. Снижение в крови у детей с неонатальным сепсисом уровня различных субпопуляций Т-лимфоцитов, свидетельствующее о развитии иммуносупрессии, является основанием для проведения иммуностимулирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lawn J.E., Cousens S., Zupan J.T. Lancet Neonatal Survival Steering. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365: 9462: 891–900.
2. Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммунитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем. *Педиатрия* 2005; 4: 47–61. (Ataullahanov R.I., Gincburg A.L. Immunity and dynamic confrontation of living systems. *Pediatrics* 2005; 4: 47–61.)
3. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения. *Педиатрия* 2012; 91: 3: 32–37. (Samsygina G.A. About predisposing factors and risk factors for neonatal sepsis and modern approaches its treatment. *Pediatrics* 2012; 91: 3: 32–37.)
4. Melville J.M., Moss T.J.M. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013; 7: doi: 10.3389/fnins.2013.00079
5. Хаертынов Х.С., Бойчук С.В., Анохин В.А. и др. Показатели активности апоптоза лимфоцитов крови у детей с неонатальным сепсисом. *Гены и клетки* 2014; 9: 3: 267–271. (Khaertynov H.S., Boichuk S.V., Anohin V.A. et al. Activity rates of apoptosis of lymphocytes in children with neonatal sepsis. *Geny i kletki* 2014; 9: 3: 267–271.)
6. Correa-Rocha R., Perez A., Lorente R. et al. Preterm neonates show marked leucopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr Res* 2012; 71: 5: 590–597.
7. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Immunology* 2013; 13: 862–874.
8. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 275–288.
9. Souza-Fonseca-Guimaraes F., Parlato M., Fitting C. et al. NK cell tolerance to TLR agonists mediated by regulatory T cells after polymicrobial sepsis. *J Immunol* 2012; 188: 5850–5858.
10. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. М: Союз педиатров России 2014; 173. (Samsygina G.A. Neonatal sepsis. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii 2014; 173.)
11. van den Berg J.P., Westerbeek E.A.M., van der Klis F.R.M. et al. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum* 2011; 87: 67–72.
12. Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P. et al. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2013; 41: 820–832.
13. Boomer J.S., To K., Chang K.C. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *JAMA* 2011; 306: 23: 2594–2605.
14. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001; 166: 6952–6963.
15. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol* 2002; 168: 2493–2500.
16. Huang L.F., Yao Y.M., Dong N. et al. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study. *Crit Care* 2010; 14: R3.
17. Venet F., Pachot A., Debard A.L. et al. Human CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism. *J Immunol* 2006; 177: 6540–6547.
18. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S. et al. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol* 2005; 174: 3765–3772.
19. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D. et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27: 1230–1251.
20. Toti P., De Felice C., Occhini R. et al. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 765–771.
21. Hotchkiss R.S., Schmieg R.E., Swanson P.E. et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3207–3217.
22. Kasten K.R., Tschöp J., Adediran S.G. et al. T cells are potent early mediators of the host response to sepsis. *Shock* 2010; 34: 4: 327–336.

Поступила 30.06.15

Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе

Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин, А.Н. Джафарова

ГБУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Disseminated herpesvirus infections in children at the present stage

G.R. Fatkullina, V.A. Anokhin, A.N. Dzhaifarova

Kazan State Medical University

Рассмотрены варианты течения хронической герпетической инфекции у детей с вовлечением в процесс нескольких серозных оболочек (полисерозит). Обсуждаются возможные патогенетические механизмы формирования подобных проявлений заболевания.

Ключевые слова: дети, полисерозит, миокардит, асцит, гидроперитонеум, ВГЧ6, Эпштейна–Барр вирус, цитомегаловирус, герпесвирусы.

The paper considers the types of chronic herpesvirus infection in children, which involves several serous membranes (polyserositis). It discusses possible pathogenetic mechanisms for the development of such manifestations of the disease.

Key words: children, polyserositis, myocarditis, ascites, hydroperitoneum, human herpesvirus 6, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, herpesviruses.

На сегодняшний день считается, что инфицированность населения Земли хотя бы одним представителем семейства *Herpesviridae* очень высокая и составляет примерно 90–95% среди взрослых [1–4]. По данным ВОЗ, смертность от заболеваний, обусловленных герпесвирусами, занимает второе место после гриппа [2]. На территории бывшего СНГ различными формами герпетических инфекций ежегодно болеют около 20 млн человек [1, 2]. Актуальность изучения этих заболеваний определяется не только их повсеместным распространением, но и необычной тропностью возбудителя (возможностью поражать многие клетки), его способностью к персистенции и латенции в инфицированном организме [5–7].

Вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6), представленным двумя субтипами ВГЧ6-А и ВГЧ6-В, большинство населения заражается в раннем детском возрасте [5, 8]. У детей с ВГЧ6 традиционно связывают такие состояния, как внезапная экзантема, лихорадка, диарея, афебрильные судороги [5, 9]. По мере расширения наших знаний об этом вирусе с ним стали ассоциировать височную медиальную эпилепсию, тяжелую неврологическую патологию типа рассеянного склероза, глиальные опухоли у детей, эпилептический статус, посттрансплантационные инфекции, синдром хронической усталости,

синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности замедленного типа и т.п. [2, 5, 10–15]. Более того, с этим вирусом связывают и развитие патологии ряда висцеральных органов. В частности, появились сообщения о том, что оба субтипа ВГЧ6 могут стать причиной поражения всех оболочек сердца, а также оболочек разного рода полостей как у иммунодефицитных, так и у иммунокомпетентных пациентов [16, 17].

Полисерозит — одновременное воспаление серозных оболочек сразу нескольких полостей (плевры, перикарда, брюшины, иногда суставов). Это неспецифический процесс, который может быть индуцирован инфекцией, опухолью, системными болезнями соединительной ткани, медикаментами, аутовоспалительным процессом (к примеру, при периодической болезни) [18]. Патология физиология этого явления до конца не ясна [19]. Согласно некоторым источникам литературы полисерозит характерен для таких разных по своей природе заболеваний, как туберкулез и ревматизм, системная красная волчанка, сепсис, пневмония, уремия различного происхождения. Имеются отдельные сообщения о роли герпесвирусов в развитии этого явления [19]. Хотя, как уже указывалось, до конца неизвестен весь спектр патогенетических механизмов полисерозита, необходимым моментом его развития является, по-видимому, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (IL)-1 β [18, 20]. Именно с изменениями в системе цитокинового профиля связывают сегодня и ряд тяжелых патологических состояний при хронических герпетических инфекциях [12–15, 21]. Приводим клинические примеры такого, достаточно редкого проявления хронических герпетических инфекций.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:174–178

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доц. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. той же каф.

Джафарова Арзу Нусретуллаевна — студентка 5-го курса педиатрического факультета указанного учреждения
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Клинический пример 1.

Мальчик 4,5 лет. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей, протекавшей с угрозой прерывания в III триместре беременности, вторых срочных, самостоятельных родов. Масса при рождении 3350 г. БЦЖ и вакцинация против гепатита В выполнена в родильном доме. Тогда же выявлен врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток). В возрасте 1 года произведена радикальная коррекция порока. Наблюдался у кардиолога в плановом порядке. Аллергологический анамнез не отягощен. В возрасте 3,5 лет перенес ветряную оспу в среднетяжелой форме, без осложнений.

В возрасте 4,5 лет заболел остро: повышение температуры до субфебрильных цифр, слабость, боли в животе. На следующий день температура нормализовалась, появился влажный кашель. Назначена терапия антибиотиками *per os*, обработка зева местными антисептиками. Через 3 дня температура снизилась до субнормальной, появилось беспокойство, стон во сне. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — за мочевым пузырем визуализировалось 17,5 мм свободной жидкости. Большое количество свободной жидкости в подпеченочном и подселезеночном углах. По данным УЗИ грудной полости — 23,5 и 21 мм жидкости в плевральной полости справа и слева соответственно (двусторонний гидроторакс). По результатам рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях установлены признаки кардиомегалии. При осмотре хирургом хирургическая патология исключена.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ребенок в сознании, отмечается выраженная слабость мышц ног, вялость. Ребенок самостоятельно идти не может, доставлен на руках. Кожные покровы бледные, конечности холодные на ощупь, обращает на себя внимание цианоз носогубного треугольника, сыпи на коже нет. Пастозность лица и век, периферические отеки на голенях, тыльной поверхности стоп. Видимые слизистые бледные, влажные, без высыпаний. Менингеальных знаков, очаговой неврологической симптоматики, судорог нет. Фотореакция зрачков на свет живая, D=S. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание самостоятельное, аускультативно ослаблено по всем полям, рассеянные единичные сухие хрипы. Одышка смешанного характера, втяжение уступчивых мест грудной клетки. Тоны сердца приглушены, ритмичные, во всех точках выслушивается систолический шум. Ритм синусовый, 122–126 в минуту. Нормотензия. Живот увеличен в объеме, перкуторно определяется тимпанический звук. Асцит. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень +5 см из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии, селезенка + 1,5 см. Стул и диурез не нарушены.

Результаты обследования. В общих анализах крови стойкий лимфоцитоз, в последующем — анемия (гемоглобин 103 г/л), тромбоцитопения (до $96 \cdot 10^9/\text{л}$), моноцитоз — 18%. Коагулограмма: снижение уровня протромбина по Квику (59%), с последующим повышением (141%), увеличение (в 2,5 раза) количества D-димеров. В биохимическом анализе крови — повышение активности трансаминаз в 3 раза, уровня С-реактивного белка в 7 раз и трансферрина в 2 раза, прокальцитонин 0,14 нг/мл. Уровень антистрептолизина-О в допустимых пределах. Кислотно-щелочной состав крови по газам и электролитам компенсирован. Исследования крови на ВИЧ, возбудители вирусного гепатита и сифилиса — отрицательные.

Выпот в полости перикарда и плевральные полости имел характер экссудата: повышенное количество лейкоцитов (60 и $120 \cdot 10^3$ в 1 мкл соответственно), преимущественно за счет лимфоцитов (95 и 98% соответственно), С-реактивный белок — 5 норм, сплошь свежие эритроциты, положительная проба Ривальта, единичные клетки мезотелия. Тест на наличие опухолевых клеток отрицательный. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови обнаружены ДНК ВГЧ6 и вируса Эпштейна–Барр 1300 и 768 000 копий/мл, в плевральной жидкости 870 и 12 430 копий/мл, в выпоте из полости перикарда — 420 и 9390 копий/мл соответственно. При иммуноферментном анализе сыворотки крови: обнаружены IgM к капсидному антигену и IgG к раннему антигену вируса Эпштейна–Барр; IgG к ВГЧ6 не обнаружены. Тесты на вирусы простого герпеса типов 1,2, цитомегаловирус, бактериальную контаминацию крови, перикардальной и плевральной жидкостей — отрицательны. Микроскопическое исследование и люминисцентная микроскопия на наличие возбудителей туберкулеза в выпоте из полости перикарда и плевральной жидкости — отрицательны. DIASKIN-TEST отрицательный. В общем анализе мочи — кристаллурия.

Инструментальные исследования в динамике заболевания: компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости — картина гидроперикарда, двустороннего плеврита, двусторонней полисегментарной пневмонии, асцита со скоплением значительного количества жидкости в пространствах верхней части брюшной полости. Рентгенография органов грудной клетки — выраженное расширение тени сердца, преимущественно влево, наличие выпота в обеих плевральных полостях с «затеком» по междолевой плевре (по горизонтальной и косой щелям). Купола диафрагмы нечеткие. Пневматизация легких снижена в нижних отделах. ЭКГ: снижение вольтажа, синусовая брадикардия, удлинение электрической систолы желудочков. Изменения в миокарде. Исключены специфический и неспецифический генез полисерозита, дебют системного воспалительного заболевания соединительной ткани и васкулита. Эхокардиография с доплером:

полости сердца не расширены. Наличие перикардального выпота за задней стенкой левого желудочка до 3 см, в области верхушки до 3,2 см, за правым желудочком до 2,2 см. Сократительная способность меньше нормы. Фракция выброса 68%, фракция укорочения 37%.

Диагноз: сочетанная хроническая герпетическая инфекция (вирус Эпштейна–Барр + ВГЧ6) в стадии активной репликации, неревматический кардит: экссудативный перикардит, миокардит. Полисерозит: двусторонний гидроторакс, гидроперитонеум. Сопутствующее заболевание: дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток. Состояние после радикальной коррекции.

Получал лечение: цефалоспорины III поколения в течение 3 нед и внутривенно гентамицин 10 дней, ацикловир внутривенно 3 раза в сутки 3 нед с последующим пероральным приемом 10 дней + препарат интерферона α -2b *per rectum*, в дальнейшем инозина пранобекс *per os*. Антикоагуляционную терапию гепарином с последующим переходом на фраксипарин и варфарин. Кардиотоническая поддержка — 4% дофамин в дозе 3 мкг/кг/мин + дигоксин 0,04 мг 2 раза в день при частоте сердечных сокращений 90 в минуту и выше, 7 дней. Метаболическая терапия — аплегин внутривенно капельно; нестероидные противовоспалительные средства.

В процессе терапии отмечалась положительная динамика: через 17 дней на ЭКГ электрическая система желудочков нормализовалась, изменения в миокарде с положительной динамикой. В острый период заболевания пациент проходил обследование и лечение в Детской городской клинической больнице №9 им. Г.Н. Сперанского (Москва), в последующем — по месту жительства (Казань, КДК РКИБ). Явления перикардита купировались через 1 мес, через 2 мес жидкости в брюшной полости также не определялось, исчезли ДНК вирусов из крови. В слюне сохранялись ДНК вируса Эпштейна–Барр и ВГЧ6 в концентрации 82 000 и 24 000 копий/мл соответственно. Сероконверсия по вирусу Эпштейна–Барр произошла через 5 мес, по ВГЧ6 не регистрировалась на протяжении 7 мес (период наблюдения), ДНК вируса Эпштейна–Барр из слюны исчезла, ДНК ВГЧ6 сохраняется в слюне — 9000 копий/мл. В настоящий момент пациент продолжает наблюдаться в КДК РКИБ Казани.

Клинический пример 2.

Мальчик 3 лет, заболел остро с повышением температуры до 39,0°C, появления храпа во сне, болей в горле. На следующий день стали четко визуализироваться увеличенные шейные лимфоузлы, выявлена ангина. Участковый педиатр расценил симптоматику как проявление инфекционного мононуклеоза, назначена терапия супраксом, обработка зева антисептиками, жаропонижающие при температуре выше 38,5°C. Однако температура тела сохранялась на фебрильных цифрах, лимфоузлы увеличились еще боль-

ше, ребенок стал дышать открытым ртом, по-прежнему жаловался на сильную боль в горле. На 7-й день болезни госпитализирован в инфекционный стационар. Полгода назад ребенок перенес внебольничную левостороннюю бронхопневмонию.

При поступлении состояние оценивалось как среднетяжелое за счет общетоксического и лимфопролиферативного синдромов, синдрома тонзиллита. В сознании, менингеальных знаков, очаговой неврологической симптоматики нет. Бледен, лицо пастозное, сыпи на коже нет. В зеве разлитая гиперемия, миндалины гиперемизированы, практически смыкаются по средней линии, обильные фибриновые наложения с двух сторон, трудно снимаемые шпателем. Носовое дыхание затруднено. Шейные лимфоузлы значительно увеличены с обеих сторон, «пакетом», болезненные при пальпации, максимальный диаметр 3,5 см, $D>S$. Также увеличены подмышечные и паховые лимфоузлы ($d=2,5$ см). Печень +3,5 см из-под края реберной дуги, по среднеключичной линии, селезенка увеличена на 4 см.

В общем анализе крови — умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, 26% атипичных мононуклеаров. Уровень С-реактивного белка повышен в 5 раз; антистрептолизин О в допустимых нормальных границах. В биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. В крови методом ПЦР обнаружена ДНК вируса Эпштейна–Барр и ВГЧ6 — соответственно 26 000 и 51 000 копий/мл. Тест на ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса типов 1,2 отрицателен. Иммуноферментный анализ сыворотки крови: IgM к капсидному антигену, IgG к ядерному антигену вируса Эпштейна–Барр — положительные, IgM к раннему антигену вируса Эпштейна–Барр — отрицательный, IgG к ВГЧ6 — отрицательный. Из зева выделен β -гемолитический стрептококк группы В.

Назначено лечение: антибиотики парентерально (цефалоспорины III поколения), интерферон α -2b ректально, инфузия глюкозосолевых растворов. На фоне проводимых мероприятий фебрильная лихорадка сохранялась 8 дней, в последующем еще 4 дня была субфебрильной. Купировался синдром тонзиллита, из периферической крови «исчезли» атипичные мононуклеары.

Однако на 15-й день после госпитализации утром проснулся с плачем, жаловался на сильную боль в ногах, не смог встать на ноги. Отмечалась небольшая припухлость левого коленного сустава, кожа над суставом нормальной окраски, пассивные движения не ограничены. Осмотрен хирургом, затем травматологом. На рентгенограмме коленных суставов через 2 дня в левом коленном суставе определялось большое количество жидкости, $S>D$. Конфигурация суставной поверхности не изменена. При пункции добыта мутная жидкость, содержание белка и лейкоцитов повышено за счет лимфоцитов, опухолевые клетки не обнаружены.

В общем анализе крови — умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, СОЭ 60 мм/ч. С-реактивные белок повышен в 8 раз, прокальцитонин 10 нг/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду отрицательные, антистрептолизин О в пределах нормы. Посев экссудата и крови на флору — отрицательный. В околоуставной жидкости обнаружена ДНК ВГЧ6 и вируса Эпштейна—Барр (19 000 и 8600 копий/мл соответственно). В сыворотке крови повышен уровень IL-1, IL-8, фактора некроза опухоли (TNF- α). К лечению были подключены нестероидные противовоспалительные средства, ацикловир внутривенно 7 дней с последующим переходом на пероральный прием (2 нед), в дальнейшем был назначен инозина пранобекс (гроприносин).

На 11-й день ребенок стал ходить, прихрамывая, однако периодически жаловался на боли. Процесс протекал волнообразно в течение 2 мес с периодическим усилением болей и хромоты. Однако степень выраженности клинических проявлений постепенно уменьшалась. Через 3 мес от начала заболевания из крови исчезла ДНК вируса Эпштейна—Барр, еще через 1,5 мес — ДНК ВГЧ6, исчезли маркеры воспаления. Сероконверсия по Эпштейна—Барр вирусной

инфекции произошла через 5 мес от начала заболевания, IgG к антигенам ВГЧ6 через 6 мес стали слабоположительными. В крови нормализовался уровень СОЭ, С-реактивного белка, сохраняется небольшой лимфоцитоз. Пациент по настоящее время находится под наблюдением в КДК РКИБ Казани.

Представлен случай сочетанной герпетической инфекции у ребенка 3 лет (ВГЧ6 и вирус Эпштейна—Барр). Особенностью его является вовлечение висцеральных органов на фоне выраженной воспалительной активности (увеличение уровня С-реактивного белка, TNF- α , СОЭ, прокальцитонина, провоспалительных цитокинов). Ранее проведенные собственные исследования подтверждают активацию маркеров воспаления у значительного числа больных герпетическими инфекциями [22]. В доступной нам литературе мы не нашли описаний артритов как проявлений хронического инфекционного процесса. Есть лишь указания на то, что герпетические инфекции оказывают негативное влияние на течение ревматоидного артрита [23–25]. Возможно, именно сочетанный вариант герпетической инфекции послужил активатором системного воспалительного ответа, проявившегося симптоматикой полисерозита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр (вирусом герпеса человека 4-го типа). Методические рекомендации. Укр мед журн 2011; 2—III: 30–36. (Kazmirchuk V. E., Maltsev D. V. Diagnosis and treatment of infections caused by Epstein-Barr virus (the human herpesvirus 4 type). Methodical recommendations. Ukr med zhurn 2011; 2–3: 30–36.)
2. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. Методические рекомендации. Укр мед журн 2011; 5—VII: 33–40. (Kazmirchuk V. E., Maltsev D. V. Diagnosis and treatment of infections caused by the human herpesvirus type 6. Methodical recommendations. Ukr med zhurn 2011; 5—VII: 33–40.)
3. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. Укр мед журн 2012; 5—IX/X: 94–106. (Kazmirchuk V. E., Maltsev D. V. Recommendations for the treatment of herpesvirus infections of the human. Ukr med zhurn 2012; 5—IX/X: 94–106.)
4. Кудин А.П., Науменко А.И., Зайковская Н.Ф. Герпетическая инфекция у детей, госпитализированных в инфекционный стационар. Медицинская панорама 2009; 11: 31–33. (Kudin, A. P., Naumenko A., Zaikovskii N. F. Herpes infection, which have children hospitalized in the infectious hospital. Medicinskaja panorama 2009; 11: 31–33.)
5. Крамарь Л.В., Карпукхина О.А., Крамарь О.Г. Герпетическая инфекция человека 6 типа: эпидемиология, клинические проявления, современные критерии диагностики. Лечение и профилактика 2014; 4: 12: 53–63. (Kramar L. V., Karpukhina O. A., Kramar O. G. Human herpetic 6 type infection: epidemiology, clinical manifestations, modern diagnostic criteria. Lechenie i profilaktika 2014; 4: 12: 53–63.)
6. Arduino P.G., Porter S.R. Herpes virus 1 infection: overview on relevant clinic-pathological features. Oral Pathol Med 2008; 37: 2: 107–121.
7. Smith C., Khanna R. Immune regulation of human herpesviruses and its implications for human transplantation. Am J Transplant 2013; Suppl 3: 9–23.
8. Agut H. Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. J Clin Virology 2011; 52: 3: 164–171.
9. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin Microbiol Rev 2015; 28: 2: 313–35.
10. Crawford J.R., Santi M.R., Thorarinsdottir H.K. et al. Detection of human herpesvirus-6 in pediatric brain tumors: association of viral antigen in low grade gliomas. J Clin Virol 2009; 46: 1: 37–42.
11. Taspinar M., Cetin N., Gerceker D. et al. HHV-6 is ubiquitously found using Western blot in tonsils and adenoid tissues of healthy people. New Microbiol 2013; 36: 3: 251–256.
12. Ben m rad M., Leclerc-Mercier S., Blanche P. et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Clinical and Biologic Disease Patterns in 24 Patients. Medicine 2009; 88: 3: 131–140.
13. Shiohara T., Kano Y., Takahashi R. Current Concepts on the Diagnosis and Pathogenesis of Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. JMJA 2009; 52: 5: 347–352.
14. Бондарчук О.Б., Пирогова Н.И., Богомолов А.Е. и др. Синдром хронической усталости: клиника, диагностика, лечение. Новости медицины и фармации 2013; 16: 467. (Bondarchuk O. B., Pirogova N., Bogomolov A. E. et al. chronic fatigue Syndrome: clinical features, diagnosis, treatment. Novosti mediciny i farmacii 2013; 16: 467.)
15. Martin L.A. An update on the management of glandular fever (infectious mononucleosis) and its sequelae caused by Epstein-Barr virus (HHV-4): new and emerging treatment strategies. Virus adaptation and treatment 2010; 2: 135–145.
16. Mahrholdt H., Wagner A., Deluigi C.C. et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation 2006; 114: 15: 1581–1590.

17. Hakasova N., Klingel K., Kandolf R. *et al.* First therapeutic use of Artesunate in treatment of human herpesvirus 6B myocarditis in child. *J Clin Virol* 2013; 57: 2: 157–160.
18. Fernandez-Ayala M., Carrascosa M., Salcines-Caviedes J.R. *et al.* Idiopathic chronic polyserositis with massive ascites responding to colchicines in adult: A case report. *Internal Medicine* 2015; 2: 1: 44–51.
19. Barazzutti H., Savini H., Zandotti K. *et al.* An unusual disseminated viral primary infection: Rash, hepatitis and polyserositis. *J Clin Virol* 2013; 58: 601–604.
20. Rubartelli A. Autoinflammatory diseases. *Immunol Lett* 2014; 161: 226–230.
21. Dreyfus D.H. Herpesvirus and the microbiome. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 6: 1278–1286.
22. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Азюкова Р.И. Анемия хронического заболевания и герпетические инфекции у детей. *Практ мед* 2014; 9: 85: 151–154. (Fatkulina G.R., Anokhin V.A., Azyukova R.I. Anaemia of chronical disease and children herpetical infections. *Prakt med* 2014; 9: 85: 151–154.)
23. Пронина Н.А., Свиридова В.С., Кологривова Е.Н. и др. Влияние персистенции вируса простого герпеса на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками при ревматоидном артрите. *Мед иммунол* 2009; 11: 1: 91–94. (Pronina N.A., Sviridova V.S., Kologrivova Y.N. *et al.* Effect of persistence of simple herpes virus on production of cytokines by immunocompetent cells for rheumatic arthritis. *Med immunol* 2009; 11: 1: 91–94.)
24. Камолов З.С. Функциональная активность естественных киллеров и продукции интерлейкинов при ревматоидном артрите. *Аллергол и иммунол* 2004; 5: 1: 95–98. (Kamolov Z.S. Functional activity of natural killer and production of interleukins for rheumatic arthritis. *Allergol i immunol* 2004; 5: 1: 95–98.)
25. Reading P.C., Whitney P.G., Barr D.P. *et al.* IL-18, but not IL-12, Regulates NK cell activity following intranasal herpes simplex virus type 1 infection. *J Immunol* 2007; 179: 5: 3214–3221.

Поступила 30.06.15

Современные аспекты диагностики, лечения и наблюдения детей с галактоземией I типа

С.Я. Волгина, А.Ю. Асанов, А.А. Соколов

Казанский государственный медицинский университет; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Current aspects of the diagnosis, treatment, and follow-up of children with type I galactosemia

S.Ya. Volgina, A.Yu. Asanov, A.A. Sokolov

Kazan State Medical University; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

Рассмотрены актуальные проблемы, возникающие у детей с наиболее тяжелой формой галактоземии I типа. Описаны особенности проведения неонатального скрининга новорожденных на галактоземию. Представлены диагностические критерии классического, клинического и биохимического вариантов галактоземии. Выделены основные характеристики клинической картины и отдаленных последствий заболевания. Особое внимание уделено тактике ведения больных детей с разработкой диетической коррекции, лечением осложнений, проведением профилактических мероприятий и диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: дети, галактоземия, диагностика, лечение, диспансерное наблюдение.

The paper considers the topical problems arising in children with the most severe form of type I galactosemia. It describes the specific features of neonatal screening for galactosemia. Diagnostic criteria for the classic, clinical, and biochemical variants of galactosemia are presented. The basic characteristics of the clinical picture and late sequels of the disease are identified. Particular emphasis is placed on management tactics for ill children via dietary correction, complication treatments, preventive measures, and a follow-up.

Key words: children, galactosemia, diagnosis, treatment, follow-up.

Галактоземия — группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов, участвующих в метаболизме галактозы, в результате чего нарушается превращение галактозы в глюкозу и в организме больного накапливаются продукты аномального углеводного обмена (галактозо-1-фосфат и галактитол), которые вызывают поражение ЦНС, паренхиматозных органов и провоцируют развитие катаракты [1, 2].

Эпидемиология

Общая частота галактоземии в Европе колеблется от 1:18 000 до 1:180 000 (в среднем 1 случай на 47 000), в России — от 1:11 000 до 1:85 000, в США — от 1:30 000 до 1:191 000, в Японии — 1:667 000. В ряде европейских стран частота классической галактоземии составляет

1:30 000—40 000, клинического варианта галактоземии — 1:20 000, биохимического варианта — 1:10 000 [3–5].

Этиология и патогенез

В основе заболевания лежат мутации генов, которые кодируют ферменты, участвующие в метаболизме галактозы — моносахарида, входящего в состав лактозы (молочного сахара). Развитие гипергалактоземии может быть связано с недостаточностью трех ферментов [6]: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ, известный также как G/G), галактокиназы (ГАЛК) и уридин-дифосфат (УДФ)-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ).

Фермент ГАЛТ катализирует превращение галактозо-1-фосфата и УДФ-глюкозы в УДФ-галактозу и глюкозо-1-фосфат. Когда активность фермента ГАЛТ является недостаточной, происходит накопление галактозо-1-фосфата, галактозы и галактитола в эритроцитах, клетках печени и других тканях. Галактитол, влияя на осмотические процессы, вызывает отеки и поражение различных клеток и тканей. Например, в результате отека волокон хрусталика развивается катаракта. Тот же процесс в клетках головного мозга способствует набуханию нейронов с формированием псевдотуморозного процесса [7–9].

Классификация галактоземии

В основу современной классификации галактоземии положен этиологический принцип [6]. Согласно этой классификации существуют три типа галактозе-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:179–187

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Асанов Алий Юрьевич — д.м.н., проф., зав. каф. медицинской генетики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Соколов Алексей Альбертович — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, руководитель группы по изучению редких болезней НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН

191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

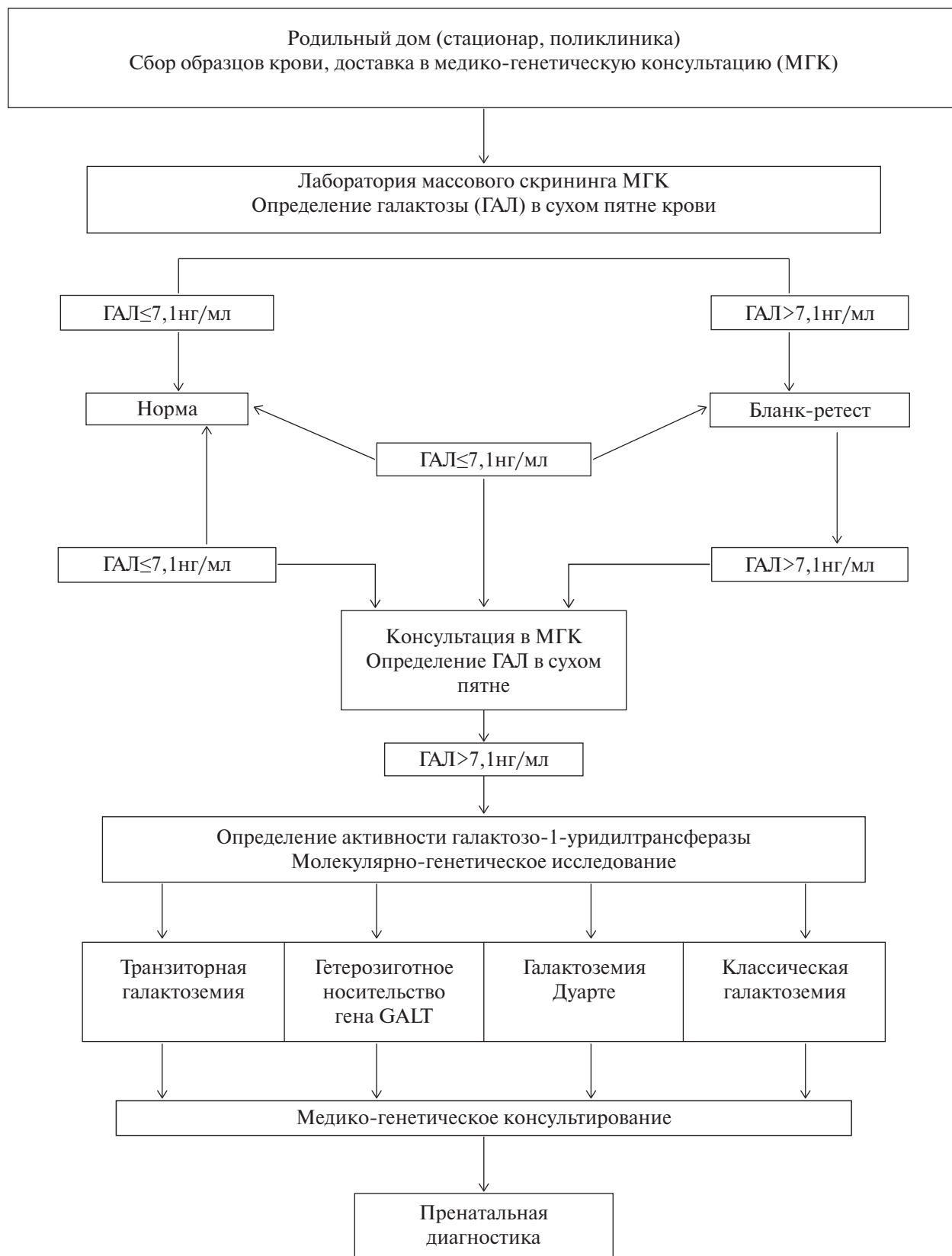


Схема. Неонатальный скрининг на галактоземию.

мии, в зависимости от имеющегося у больного дефекта одного из трех основных ферментов, участвующих в метаболизме галактозы:

- галактоземия I типа — включает классический, клинический и биохимический варианты болезни (вариант Дуарте D₂, или G/N); это наиболее частая форма заболевания, обусловленная мутацией гена, кодирующего фермент ГАЛТ;
- галактоземия II типа — менее частая и более благоприятная форма, вызванная дефектом гена, который кодирует фермент ГАЛК;
- галактоземия III типа — редкая форма, обусловленная дефектом гена, кодирующего фермент уридил-дифосфат-галактозо-4-эпимеразы (дефицит ГАЛЭ или эпимеразы).

Гено-фенотипические корреляции

В настоящее время идентифицировано более чем 250 мутаций гена ГАЛТ, который картирован на коротком плече хромосомы 9p13 [10, 11]. Наиболее распространенные мутации, которые приводят к формированию трех фенотипов, представлены в табл. 1 [12]. Примерно 70% аллелей у выходцев из северной Европы с дефицитом ГАЛТ представлены мутацией с замещением аргинина на глутамин в положении 188 белковой цепи p.[Gln188Arg]. По данным Е.Ю. Захаровой (2013), эта мутация является наиболее частой у больных РФ, составляя 75% [13].

При галактоземии I типа установлены достоверные генотип-фенотип корреляции. Например, почти все женщины с классической галактоземией и генотипом p.[Gln188Arg]+[p.Gln188Arg] имеют преждевременную недостаточность яичников, в то время как у афроамериканских женщин с клиническим вариантом галактоземии и генотипом p.[Ser135Leu]+[p.Ser135Leu] она не встречается [14, 15]. Лица с биохимическим вариантом галактоземии, например, компаундные гетерозиготы c.563A>G(p.Gln188Arg) и D₂C[940A>G; C.-119_116delGTCA], как правило, не проявляют никаких признаков и симптомов болезни и имеют только биохимические отклонения. Следует подчеркнуть, что при легких формах сохраняется 2–10% активности фермента ГАЛТ, при малосимптомном течении заболевания — до 20–40% [16, 17].

Таблица 1. Частые мутации в гене ГАЛТ

Классическая галактоземия	Клинический вариант галактоземии	Биохимический вариант галактоземии
p.[Gln188Arg]+[p.Gln188Arg] (Q188R/Q188R)	p.[Ser135Leu] + [Ser135Leu] (S135L/S135L)	c.[940A>G;c.-16_119delGTCA] (4bp 5' del + N314D/Q188R)
p.[Lys285Asn] + [Lys285Asn] (K285N/K285N)		
p.[Leu195Pro] + [Leu195Pro] (L195P/L195P)		
(Δ5.2 kb del/ Δ5.2 kb del)		

Диагностика галактоземии I типа

На основании приказа № 185 от 22.03.2006 г. Минздрава РФ «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» неонатальный скрининг на галактоземию проводят на 4-е сутки жизни доношенным и на 7-е сутки жизни недоношенным детям. Определяется уровень галактозы, активность ГАЛТ в сухих пятнах крови с помощью флуоресцентного метода (см. схему). Получение ложноотрицательных результатов скрининга возможно, если кровь была взята при проведении инфузионной терапии новорожденному. Ложноположительные результаты могут иметь место у детей, рожденных преждевременно или с признаками морфофункциональной незрелости. При показателях общей галактозы 7 мг% (мг/дл) и выше осуществляется повторное исследование.

При получении положительных результатов неонатального скрининга назначается диетотерапия, одновременно определяется активность фермента ГАЛТ и проводится молекулярно-генетическое обследование [18–20]. Чтобы установить диагноз классической формы или клинического варианта галактоземии, рекомендуется [21]:

- измерение концентрации галактозо-1-фосфата эритроцитов и галактитола в моче (в анализах мочи также регистрируется альбуминурия, позже аминокислотурия) для оценки эффективности лечения;
- неврологическое обследование и проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга (могут выявляться аномалии белого вещества) по показаниям;
- офтальмологическое обследование, включая использование щелевой лампы для выявления катаракты;
- исключение гепатоцеллюлярной патологии, особенно у пациентов с поздним началом лечения заболевания, которые могут быть подвержены риску развития цирроза печени (на ранней стадии болезни часто определяется гипербилирубинемия, сначала с преобладанием накопления неконъюгированного, затем конъюгированного билирубина).

При классической галактоземии [22]:

- уровень галактозо-1-фосфата эритроцитов может быть выше 120 мг/дл, но, как правило, в периоде

новорожденности более 10 мг/дл. Если пациент находится на безлактозной диете, изучаемый показатель больше или равен 1,0 мг/дл (при норме менее 1 мг/дл);

- свободная галактоза в плазме крови более 10 мг/дл, может достигать 90–360 мг/дл (5–20 моль/л);
- активность фермента ГАЛТ эритроцитов отсутствует или является едва уловимой в эритроцитах и печени.

При клиническом варианте галактоземии:

- уровень галактозо-1-фосфата эритроцитов, как правило, более 10 мг/дл. При соблюдении безлактозной диеты он менее 1,0 мг/дл;
- свободная галактоза в плазме крови более 10 мг/дл, но может быть и выше;
- активность фермента ГАЛТ эритроцитов от 1 до 10% от нормы, однако в некоторых популяциях (например, у афроамериканцев) с наличием гипоморфных аллелей, в том числе Ser135Leu/Ser135Leu, активность фермента ГАЛТ эритроцитов может отсутствовать или быть едва уловимой. В отличие от этого в печени активность фермента выше — около 10% от нормы.

При биохимическом варианте галактоземии:

- уровень галактозо-1-фосфата эритроцитов, как правило, более 1 мг/дл, иногда выше 35 мг/дл. Когда пациент находится на безлактозной диете, регистрируется снижение данного показателя до уровня менее 1 мг/дл;
- остаточная активность фермента ГАЛТ эритроцитов, как правило, более 15%, в среднем составляет 25% от контрольных значений.

Клиническая картина галактоземии I типа

Классическая галактоземия — наиболее тяжелая форма нарушения метаболизма галактозы, при которой развиваются опасные для жизни осложнения, включая задержку развития, гипогликемию, гепатоцеллюлярные повреждения, геморрагический диатез и желтуху. Родители часто предъявляют жалобы на трудности кормления детей, у которых часто возникает рвота. Младенцы, находящиеся на диете, плохо набирают массу тела [23]. При обследовании 270 новорожденных были выявлены следующие основные клинические проявления этой формы заболевания [24]:

- гепатоцеллюлярные повреждения (у 89% детей) — желтуха (у 74%), гепатомегалия (у 43%), аномальные печеночные пробы (у 10%), нарушение свертываемости крови (у 9%), асцит (у 4%);
- пищевая непереносимость (у 76%) — рвота (у 47%), диарея (у 12%), нарушение аппетита (у 23%);
- задержка роста (у 29%);
- вялость (у 16%);
- судороги (у 1%);
- сепсис, в большинстве случаев обусловленный кишечной палочкой (у 10%).

Через несколько дней после употребления грудного молока или смесей, содержащих лактозу, может развиться сепсис, вызванный кишечной палочкой, шок и наступить смерть. У выживших младенцев, которые продолжают получать лактозу, возникают серьезные повреждения головного мозга [25]. Кровоизлияние в стекловидное тело, приводящее к слепоте, является известным осложнением галактоземии, хотя его распространенность остается неизвестной [26].

Интеллектуальное и речевое развитие. Проведенное исследование показало, что у 45% из 177 детей с галактоземией с возрастом наблюдалось снижение показателей IQ [27, 28]. Нарушения речи были отмечены у 56% из 243 пациентов в возрасте старше 3 лет. Наблюдалось снижение словарного запаса, дефекты артикуляции, апраксия речи. При медико-педагогической коррекции улучшение состояния речевого развития произошло у 24% детей. Нарушения речи включали как центральные дефекты, так и моторные отклонения и развивались с течением времени. Вместе с тем некоторые больные с проблемами речи имели средние показатели интеллектуального развития [29–34].

Двигательная функция. У 18% лиц старше 5 лет страдала тонкая моторика, отмечались проблемы с координацией и походкой. Тяжелая атаксия зарегистрирована у 2 подростков. У взрослых отмечался тремор, дизартрия, мозжечковая атаксия и дистония [35, 36].

Функция половых желез. Из 47 девочек и женщин 81% имели признаки формирования преждевременной недостаточности яичников. Средний возраст менархе 14 лет, в диапазоне от 10 до 18 лет. Восемь из 34 женщин в возрасте старше 17 лет имели аменорею. У большинства из них отмечалась олигоменорея и вторичная аменорея. Из 17 женщин только у 5 наблюдался нормальный менструальный цикл. У 2 женщин, родивших в возрасте 18 и 26 лет, никогда не было нормальных менструальных периодов. Установлено, что развитие преждевременной недостаточности яичников возникает при наличии гомозиготности по мутации p.Gln188Arg или в случае содержания галактозо-1-фосфата эритроцитов больше 3,5 мг/дл на фоне терапии [37, 38].

Нормальные показатели концентрации тестостерона и/или фолликулостимулирующего гормона, а также лютеинизирующего гормона в сыворотке крови зарегистрированы у мужчин. В литературе есть несколько сообщений о мужчинах с классической галактоземией, которые стали отцами. Не отмечено структурных аномалий развития в мужской репродуктивной системе, которые бы могли привести к бесплодию. Предварительные данные указывают на повышенную распространенность крипторхизма и малый объем спермы [39].

Длина тела. У пациентов с галактоземией наблюдалась значительная задержка роста в детском и подростковом возрасте. У взрослых окончательные показатели длины тела были в пределах нормального диапазона. При задержке полового развития активизация роста

происходила только в позднем подростковом возрасте. Снижение роста, возможно, связано с низким уровнем инсулиноподобного фактора роста I [40].

Катаракта регистрировалась у 30% из 314 индивидуумов. Почти половина случаев катаракты описывались как «мягкие», «переходные» или «неонатальные» и исчезали при применении лечебного питания. Только 8 пациентов нуждались в хирургическом лечении [16].

Гендерные различия. Галактоземия одинаково часто встречается как у девочек, так и у мальчиков. Пациенты женского пола старше 10 лет имели достоверно более низкие средние показатели IQ, чем лица мужского пола. Однако они не различались по моторным и речевым показателям [28].

Отдаленные осложнения. Долгосрочные результаты у детей старшего возраста и взрослых с классической галактоземией свидетельствуют о возможности развития катаракты, задержки и дефектов речи, отставания в росте, неспособности к обучению, наличия когнитивных нарушений, неврологического дефицита (тремор, дистония, экстрапирамидные нарушения, атаксия) и преждевременной недостаточности яичников даже при ранней и адекватной терапии [41, 42]. Длительное ретроспективное обследование 270 пациентов с классической галактоземией показало, что безгалактозная диета не предотвращает формирования поздних осложнений болезни, включающих поражение нервной системы и яичников [24]. Следует отметить, что проявления осложнений могут меняться даже у людей с одним и тем же генотипом, связанным с классической галактоземией [43, 44].

Причины неэффективности диеты с ограничением галактозы в отношении отдаленных проявлений заболевания остаются неясными. Для объяснения неудовлетворительных результатов лечения было высказано несколько гипотез, основанных на поиске дополнительных источников галактозы в организме и накоплении токсичных продуктов промежуточного обмена. Предполагаются следующие причины низкой эффективности терапии:

- наличие небольшого количества галактозы в диетических продуктах, созданных на соевой основе;
- токсическое действие высоких концентраций галактозо-1-фосфата;
- наличие неподдающегося контролю повышения эндогенного синтеза галактозы и галактозо-1-фосфата;
- недостаточность уридилдифосфогалактозы, возникающая в результате блока ГАЛТ и, как следствие, дефект реакций галактозилирования [22].

Клинический вариант галактоземии I типа

Лица с клиническим вариантом галактоземии I типа могут иметь некоторые характеристики классической галактоземии, в том числе раннее развитие катаракты, заболевания печени, легкую

умственную отсталость, атаксию и задержку роста. У детей, которые не получали безлактозные смеси, клинический вариант галактоземии может привести к опасным для жизни осложнениям, в том числе к проблемам, связанным с задержкой нервно-психического развития, гепатоцеллюлярным повреждениям (в том числе циррозам и кровотечениям). Дети, находящиеся на безлактозной диете в течение первых 10 дней жизни, не имеют тяжелых острых неонатальных осложнений.

Биохимический вариант галактоземии I типа

Биохимический вариант является самой распространенной формой галактоземии, не имеющей клинических проявлений.

Дифференциальный диагноз

При дифференциальной диагностике следует исключать [22]:

- наследственную непереносимость фруктозы (дефицит фруктозо-1-фосфатаальдозазы);
- дефицит галактокиназы;
- дефицит эпимеразы;
- инфекционные заболевания;
- обструктивный вариант желчнокаменной болезни, включая синдром Алажиля, прогрессивный семейный внутрипеченочный холестаз (болезнь Byler) и дефицит цитрина;
- гемохроматоз новорожденных;
- тирозинемия I типа;
- другие метаболические заболевания, включая болезнь Нимана—Пика тип C.

Ведение больных с галактоземией – диетотерапия [45]

Следует помнить, что в ожидании результатов неонатального скрининга при ранних признаках заболевания врачи должны быть готовы к диетической коррекции и удалению лактозы из питания детей. При галактоземии следует исключить грудное молоко, молочные смеси, содержащие лактозу, коровье молоко, молочные продукты, продукты, содержащие казеин и сыворотку. Ряд продуктов растительного происхождения содержит олигосахариды — галактозиды (раффинозу, стахиозу) и нуклеопротеины, которые могут быть потенциальными источниками галактозы. Источники галактозидов: бобовые — горох, бобы, фасоль, чечевица, маш, нут и др.; соя (но не изолят соевого белка); шпинат; какао, шоколад; орех. Источники нуклеопротеинов: печень, почки, мозги и другие субпродукты, ливерная колбаса, яйца.

Особенности назначения прикорма при галактоземии

Состав продуктов и блюд прикорма, а также сроки их введения при галактоземии отражены в табл. 2. При выборе продуктов прикорма промышленного про-

изводства ориентируются на содержание в них галактозы (при наличии маркировки на этикетке): безопасными считаются продукты с содержанием галактозы не более 5 мг на 100 г продукта. При наличии галактозы в количестве от 5 до 20 мг на 100 г — продукт применяется с осторожностью под контролем уровня общей галактозы в сыворотке крови, при содержании галактозы более 20 мг в 100 г — продукт не используется.

До сих пор нет единого мнения по поводу ограничения потребления галактозы у детей грудного и раннего возраста при варианте Дуарте. У этих пациентов после приема лактозы происходит накопление метаболита галактозо-1-фосфата, но, как правило, без формирования осложнений [38].

В течение первых месяцев жизни ребенка на фоне безлактозной диеты уровень общей галактозы может быть выше, чем у здоровых детей, однако он не должен превышать 3–5 мг%. Взрослые больные значительно легче переносят лактозную нагрузку. Необходимость ограничения потребления молока на протяжении всей жизни является спорной. Тем не менее большинство специалистов поддерживают пожизненную диетотерапию. Следует помнить, что полностью исключить галактозу из рациона трудно, так как она присутствует в самых разнообразных пищевых продуктах. Установлено, что диетические ограничения во время беременности не влияют на долгосрочные осложнения у плода [46].

Информация о лекарственных препаратах

Важно помнить о том, что существуют лекарственные препараты, содержащие лактозу или галактозу (таблетки, капсулы, подслащенные эликсиры, гомеопатические препараты), которые следует исключать, особенно в период младенчества. Нельзя также поль-

зоваться настойками и спиртовыми лекарственными формами, которые замедляют элиминацию галактозы из печени. Исследования показывают, что, несмотря на экзогенное ограничение поступления галактозы в организм ребенка, существует эндогенная выработка галактозы в количестве 1,0–2,0 г/сут. Для снижения образования галактозо-1-фосфата используют ингибиторы фермента ГАЛК [10, 37].

Лечение осложнений [22]

Офтальмологическое лечение. Хирургическое вмешательство по поводу катаракты должно быть проведено в течение первого года жизни.

Коррекция речи. Пациенты с апраксией и дизартрией речи нуждаются в коррекции с участием логопеда, дефектолога, невролога, психиатра.

Коррекция нервно-психического развития. Необходимо обследование у психолога ребенка с галактоземией в возрасте одного года. Психолог, работающий в тесном контакте с логопедом и лечащим врачом, должен иметь план лечения с учетом психологических особенностей каждого ребенка. Составление индивидуального учебного плана и/или оказание профессиональной помощи психолога и педагога необходимы для формирования учебных навыков.

Лечение преждевременной недостаточности яичников. Девушки-подростки должны быть направлены на консультацию к детскому эндокринологу и гинекологу, который специализируется на оказании помощи при бесплодии. Имеются данные, свидетельствующие о том, что уменьшение количества или нарушение созревания фолликулов яичника при классической галактоземии может быть потенциально излечимо с помощью экзогенной фармакологической стимуляции гонадотропных гормонов [37].

Таблица 2. Сроки введения прикорма детям первого года жизни с галактоземией

Продукты и блюда	Возраст, мес
Сок фруктовый	4
Фруктовое пюре	4,5
Овощное пюре	5
Каши молочные	—
Каши безмолочные	5–5,5
Творог	—
Яйцо (желток)	После 12 мес жизни (не чаще 2–3 раз в неделю)
Мясное пюре	6
Рыба	8
Кефир и другие кисломолочные продукты	—
Сухари, печенье (обычные)	—
Сухари, печенье (не содержащие компонентов молока)	7
Растительное масло	4,5
Сливочное масло	—

Профилактика начальных проявлений классической формы и клинического варианта галактоземии

Диетотерапия. Всем детям, у которых активность фермента ГАЛТ эритроцитов менее или равна 10% от контрольных показателей и концентрация галактозо-1-фосфата эритроцитов более 10 мг/дл, назначается безлактозная диета. Это связано с тем, что у новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, в 90% случаев источником углеводов является лактоза. Известно, что в материнском молоке присутствует 6–8% лактозы, в коровьем — 3–4%, в большинстве детских смесей — 7%.

Лечебными продуктами первоочередного выбора для больных первого года жизни являются смеси на основе изолята соевого белка (например, Isomil® или Prosobee®), в которых полностью отсутствуют растительные галактозиды. Необходимо помнить, что при назначении смесей возможно появление аллергических реакций на соевый белок и функциональных запоров. В таких случаях целесообразно применять смеси на основе гидролизата казеина, которые содержат небольшое количество галактозы, такие как Alimentum®, Nutramigen®, и Pregestimil®. В зависимости от состояния ребенка используют сочетание соевой смеси и смеси на основе гидролизата казеина в соотношении 1:1. Возможно применение формулы Неокейт®, которая не содержит ни свободную, ни связанную галактозу [47]. Также рекомендуются казеинпредоминантные безлактозные молочные смеси, например Энфамил 0 — Лакт (Мид Джонсон, США). Смеси с преобладанием сывороточных белков не следует использовать в диетотерапии у детей грудного возраста, так как они могут содержать следовые количества галактозы. Специализированные смеси вводят в рацион больного постепенно, в течение 5–7 дней, начальные дозы составляют $1/5$ – $1/10$ часть от необходимого суточного количества, одновременно уменьшают долю женского молока или детской молочной смеси до полного их исключения.

Для мониторинга эффективности диетотерапии используют оценку концентрации галактозо-1-фосфата эритроцитов. Его уровень у лиц с классической галактоземией остается повышенным до 1–5 мг/дл при нормальных показателях менее 1 мг/дл [43].

Диспансерное наблюдение

Наблюдение лиц с галактоземией должно осуществляться регулярно. У пациентов с классической формой и клиническим вариантом галактоземии следует контролировать:

- концентрацию галактозо-1-фосфата эритроцитов. Следует помнить, что этот метаболит является маркером оценки обострения процесса при приеме галактозы. При увеличении его уровня следует искать причину избыточного поступления галактозы с пищей;

- определение галактитола (продукта альтернативного пути метаболизма галактозы) в моче (значения выше 78 ммоль на 1 моль креатинина считаются повышенными). Однако его уровень не зависит от употребления галактозы.

В течение первого года жизни ребенка с галактоземией тестирование проводится один раз в 3 мес или по мере необходимости в зависимости от характера потенциальных острых осложнений, в течение второго года жизни — каждые 6 мес, у детей старше 2 лет — один раз в год. У больных с биохимическим вариантом галактоземии, таким как вариант Дуарте D₂ с генотипом с. [940A> G; C.-16_119delGTCA] рекомендуется контролировать состояние здоровья один раз в год, даже если они не получают безлактозную диетотерапию.

Консультация специалистов

Консультация педиатра осуществляется с оценкой физического, нервно-психического и полового развития. Консультация диетолога проводится по показаниям. Консультация офтальмолога — в зависимости от наличия или отсутствия у новорожденных катаракты. Если она отсутствует, то наблюдение осуществляется в годовалом возрасте, в возрасте 5 лет и в подростковом возрасте. Для пациентов с классической формой галактоземии не характерно развитие катаракты у детей после трехлетнего возраста [48]. Консультация логопеда показана всем детям в возрасте 18 мес. Консультация психолога необходима детям в возрасте одного года, затем каждые 1–3 года в зависимости от степени задержки нервно-психического развития [27].

Консультации эндокринолога и гинеколога рекомендуются для оценки преждевременной недостаточности яичников. Показано измерение уровня эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в плазме крови у лиц женского пола в возрасте одного, двух лет и в период полового созревания. Дальнейшее тестирование зависит от полового статуса и наличия или отсутствия первичной или вторичной аменореи и ее лечения. Оценка уровня кальция, фосфора, 25-гидроксивитамина D в плазме крови проводится ежегодно и по показаниям для определения остеопении. Поскольку у больных с классической галактоземией снижена минеральная плотность костной ткани, рекомендовано проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для детей в 6 лет и в период полового созревания. Для улучшения минерализации костной ткани назначают витамин D (более 1000 МЕ/сут), витамин K и препараты кальция [49].

Медико-генетическое консультирование проводится в семьях пробандов для предоставления информации о характере наследования и последствиях генетических нарушений, а также для принятия обоснованных медицинских решений [22].

Прогноз [50–52]

При отсутствии лечения тяжелая классическая галактоземия является опасным для жизни заболеванием и может привести к летальному исходу в периоде новорожденности. Пациенты, не соблюдающие безлактозную диету, обычно имеют поражение печени,

головного мозга и глаз. Однако проводимый в большинстве развитых стран неонатальный скрининг способствует раннему выявлению случаев галактоземии с оказанием своевременного патогенетического лечения. Несмотря на диетотерапию, у части пациентов возможно развитие осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Walter J.H., Fridovich-Keil J.L. Galactosemia. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2008; <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62672411>.
2. Berry G.T., Elsas L.J. Introduction to the Maastricht workshop on galactosemia: lessons from the past and new directions in galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 249–255.
3. Coss K.P., Doran P.P., Owoeye C. et al. Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 21–27.
4. Наследственные болезни. Национальное руководство. Под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 936. (Hereditary diseases. National leadership. N.P. Bochkov, E.K. Ginter, V.P. Puzyrev (eds). Moscow: GEOTAR-Media 2013; 936.)
5. Bosch A.M., Ijlst L., Oostheim W. et al. Identification of novel mutations in classical galactosemia. *Hum Mutat* 2005; 25: 502.
6. Яблонская М.И., Новиков П.В., Боровик Т.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению галактоземии. М 2013; 20. (Yablonskaya M.I., Novikov P.V., Borovik T.E. et al. The federal guidelines for the diagnosis and treatment of galactosemia. М 2013; 20.)
7. Sellick C.A., Campbell R.N., Reece R.J. Galactose metabolism in yeast-structure and regulation of the leloir pathway enzymes and the genes encoding them. *Int Rev Cell Mol Biol* 2008; 269: 111–150.
8. Holden H.M., Rayment I., Thoden J.B. Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. *J Biol Chem* 2003; 278: 43885–43888.
9. Cuthbert C., Klapper H., Elsas L. Diagnosis of inherited disorders of galactose metabolism. *Curr Protoc Hum Genet* 2008; doi: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0471142905>
10. Tang M., Wierenga K., Elsas L.J. et al. Molecular and biochemical characterization of human galactokinase and its small molecule inhibitors. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 376–385.
11. Tyfield L.A. Galactosemia and allelic variation at the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene: a complex relationship between genotype and phenotype. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 204–207.
12. Singh R., Thapa B.R., Kaur G., Prasad R. Frequency distribution of Q188R, N314D, Duarte 1, and Duarte 2 GALT variant alleles in an Indian galactosemia population. *Biochem Genet* 2012; 50: 11–12: 871–880.
13. Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В., Денисенков А.И. и др. Галактоземия в России: молекулярно-генетические особенности, неонатальный скрининг, подтверждающая диагностика. *Мед ген* 2009; 8, 6: 25–33. (Voskoboeva E.Y., Baidakova G.V., Denisenkov A.I. et al. Galactosemia in Russia: the molecular genetic characteristics, neonatal screening, confirming the diagnosis. *Med gen* 2009; 8, 6: 25–33.)
14. Elsas L.J., Webb A.L., Langley S.D. Characterization of a carbohydrate response element regulating the gene for human galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 287–296.
15. Ryan E.L., Lynch M.E., Taddeo E. et al. Cryptic residual GALT activity is a potential modifier of scholastic outcome in school age children with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 1049–1061.
16. Saudubray J.M., van den Berghe G., Walter J.H. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. New York, NY: Springe, 2012; 275.
17. Ficicioglu C., Thomas N., Yager C. et al. Duarte (DG) galactosemia: a pilot study of biochemical and neurodevelopmental assessment in children detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 206.
18. Hennermann J.B., Schadewaldt P., Vetter B. et al. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 399–407.
19. Crushell E., Chukwu J., Mayne P. Negative screening tests in classical galactosaemia caused by S135L homozygosity. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 412–415.
20. Malone J.I., Diaz-Thomas A., Swan K. Problems with the new born screen for galactosaemia. *BMJ Case Rep* 2011; pii: bcr0120113769.
21. Karadag N., Zenciroglu A., Eminoglu F.T. et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. *Clin Lab* 2013; 59: 9–10: 1139–1146.
22. Berry G.T. Gene Reviews [Internet]. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia 2014; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/galactosemia/show/Gene+Reviews>
23. Lai K., Tang M., Yin X. ARHI: A new target of galactose toxicity in classic galactosemia. *Biosci Hypotheses* 2008; 1: 263–271.
24. Waggoner D.D., Buist N.R., Donnell G.N. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* 1990; 13: 802–818.
25. Otaduy M.C., Leite C.C., Lacerda M.T. et al. Proton MR spectroscopy and imaging of a galactosemic patient before and after dietary treatment. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 204–207.
26. Takci S., Kadayifcilar S., Coskun T. A rare galactosemia complication: vitreous hemorrhage. *JIMD Rep* 2012; 5: 89–93.
27. Doyle C.M., Channon S., Orlowska D. et al. The neuropsychological profile of galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 603–609.
28. Schadewaldt P., Hoffmann B., Hammen H.W. et al. Longitudinal assessment of intellectual achievement in patients with classical galactosemia. *Pediatrics* 2010; 125: 374–381.
29. Potter N.L. Voice disorders in children with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 377.
30. Potter N.L., Nievergelt Y., Shriberg L.D. Motor and speech disorders in classic galactosemia. *JIMD Rep* 2013; 11: 31–41.
31. Hoffmann B., Wendel U., Schweitzer-Krantz S. Cross-sectional analysis of speech and cognitive performance in 32 patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 421–427.
32. Timmers I., van den Hurk J., Di Salle F. Language production and working memory in classic galactosemia from a cognitive neuroscience perspective: future research directions. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 367–376.

33. *ten Hoedt A.E., Maurice-Stam H., Boelen C.C. et al.* Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 391–398.
34. *Powell K.K., Braun K. Van Naarden, Singh R.H. et al.* Long-term speech and language developmental issues among children with Duarte galactosemia. *Genet Med* 2009; 11: 874.
35. *Waisbren S.E., Potter N.L., Gordon C.M. et al.* The adult galactosemic phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 279–286.
36. *Rubio-Agusti I., Carecchio M., Bhatia K.P. et al.* Movement disorders in adult patients with classical galactosemia. *Mov Disord* 2013; 28: 804–810.
37. *Rubio-Gozalbo M., Gubbels C., Bakker J. et al.* Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 177–188.
38. *Fridovich-Keil J.L., Gubbels C.S., Spencer J.B. et al.* Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 357–366.
39. *Gubbels C.S., Welt C.K., Dumoulin J.C. et al.* The male reproductive system in classic galactosemia: cryptorchidism and low semen volume. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 779–786.
40. *Panis B., Gerver W.J., Rubio-Gozalbo M.E.* Growth in treated classical galactosemia patients. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 443–446.
41. *Hoffmann B., Dragano N., Schweitzer-Krantz S.* Living situation, occupation and health-related quality of life in adult patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 1051–1058.
42. *Gubbels C.S., Thomas C.M., Wodzig W.K. et al.* FSH isoform pattern in classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 387–390.
43. *Krabbi K., Uudelepp M.L., Joost K. et al.* Long-term complications in Estonian galactosemia patients with a less strict lactose-free diet and metabolic control. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 249–253.
44. *Coss K.P., Byrne J.C., Coman D.J. et al.* IgG N-glycans as potential biomarkers for determining galactose tolerance in Classical Galactosaemia. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 212–220.
45. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (Утверждена на XVI Съезде педиатров России (февраль 2009 г.). М 2011; 68. (The national program to optimize feeding infants in the Russian Federation (approved at the XVI Congress of Pediatricians of Russia (February 2009). Moscow 2011; 68.)
46. *van Calcar S.C., Bernstein L.E., Rohr F.J. et al.* Galactose content of legumes, caseinates, and some hard cheeses: implications for diet treatment of classic galactosemia. *J Agric Food Chem* 2014; 62: 1397.
47. *Zlatunich C.O., Packman S.* Galactosaemia: early treatment with an elemental formula. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 163–168.
48. *Widger J., O'Toole J., Geoghegan O. et al.* Diet and visually significant cataracts in galactosaemia: is regular follow up necessary? *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 129.
49. *Batey L.A., Welt C.K., Rohr F. et al.* Skeletal health in adult patients with classic galactosemia. *Osteoporos Int* 2013; 24: 501–509.
50. *Jumbo-Lucioni P.P., Garber K., Kiel J. et al.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450714> Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 6: 1037–1049.
51. *Hughes J., Ryan S., Lambert D. et al.* Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J Pediatr* 2009; 154: 721.
52. *Садыков М.М.* Права ребенка-пациента и проблемы их реализации в амбулаторной педиатрической практике. *Казан мед журн* 2008; 89: 2: 209–212. (Sadykov M.M. Rights of the child-patient and problems of their implementation in outpatient pediatric practice. *Kazan med zhurn* 2008; 89: 2: 209–212.)

Поступила 01.07.15

Современные рекомендации по ведению детей с функциональным запором

В.П. Булатов, А.А. Камалова, А.Р. Шакирова, А.А. Созинова

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздрава России»

Current guidelines for management of children with functional constipation

V.P. Bulatov, A.A. Kamalova, A.R. Shakirova, A.A. Sozinova

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia

Несмотря на то что функциональные запоры являются распространенной и поэтому актуальной проблемой педиатрии, существуют трудности ведения данной категории пациентов. В статье приводятся современные рекомендации, касающиеся диагностики и терапии функциональных запоров у детей, основанные на принципах доказательной медицины. Особое внимание уделено возрастным аспектам проблемы запора в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, функциональный запор, слабительные.

Despite the fact that functional constipations are a common and hence relevant problem of pediatrics, there are difficulties in managing this category of patients. The paper presents the current guidelines for the diagnosis and treatment of functional constipation in children, which rely on the principles of evidence-based medicine. Particular attention is given to the age-related aspects of constipation in childhood.

Key words: children, functional constipation, laxatives.

Запоры являются частой жалобой на приеме педиатра, особенно у родителей детей первого года жизни. Дебютируя в раннем возрасте (по данным некоторых авторов, у 17–40% детей запоры появляются на первом году жизни), они приобретают хроническое, рефрактерное к традиционной терапии течение, нередко осложненное энкопрезом [1]. Все вышеперечисленное неизбежно отражается не только на самочувствии ребенка, но и на качестве жизни семьи [2]. У большинства детей запоры по своей природе являются функциональными и не требуют для постановки диагноза применения инвазивных или дорогостоящих методов исследования, а основываются на данных тщательно собранного анамнеза и осмотра. Несмотря на высокую распространенность данной проблемы у детей, до настоящего времени, к сожалению, существуют трудности в ведении этой группы пациентов [3].

Для диагностики функционального запора используются Римские критерии III пересмотра (2006), которые включают следующие позиции независимо от возраста ребенка [4]:

- две или менее дефекации в неделю;
- один или более эпизодов недержания в неделю;
- чрезмерная задержка стула в анамнезе;

- дефекации, сопровождающиеся болью и натуживанием в анамнезе;
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке;
- большой диаметр каловых масс в анамнезе.

У детей до 4 лет для постановки диагноза функционального запора необходимо наличие двух или более перечисленных критериев в течение не менее 1 мес. Согласно последним публикациям у детей первого года жизни рекомендуется говорить о запоре в случаях затруднения дефекации или редких дефекаций продолжительностью более 2 нед [5]. В то же время у детей старше 4 лет для установления диагноза запора его симптомы должны беспокоить на протяжении не менее 2 мес. Кроме этого, в данной возрастной группе необходимо исключить синдром раздраженного кишечника, один из вариантов которого может протекать с запором.

Следует помнить, что кардинальным симптомом синдрома раздраженного кишечника является абдоминальная боль, связанная с актом дефекации, а при функциональном запоре диагностическое значение имеет именно урежение актов дефекации и уплотнение стула. Хотя у детей при функциональном запоре также встречается болевой синдром, боль в животе не является диагностическим критерием. Ниже приводятся Римские критерии синдрома раздраженного кишечника (2006) [4]; рецидивирующая боль в животе или дискомфорт, связанные с двумя или более из нижеследующих признаков — улучшение после дефекации; приступ связан с изменением частоты стула; приступ связан с изменением формы стула.

Наличие данных симптомов с частотой не реже 1 раза в неделю на протяжении не менее 2 мес при исключении других причин (органических, метаболи-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:188–192

Адрес для корреспонденции: Булатов Владимир Петрович - д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Камалова Аэлиа Асхатовна — д.м.н., доц. той же каф.

Созинова Арина Алексеевна — врач-интерн той же каф.

Шакирова Алмазия Раисовна — врач-гастроэнтеролог медицинского центра «Айболит», Казань

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

ческих, неопластических) указывает на синдром раздраженного кишечника. Установление этого диагноза правомочно у детей с 4 лет.

Кроме основных, дополнительными критериями функционального запора являются раздражительность, снижение аппетита и/или симптомы раннего насыщения. Характерно купирование симптомов после дефекации. В связи с последним утверждением у детей первого года жизни следует помнить еще об одном функциональном расстройстве — дисхезии, которая возникает обычно в первые 2–3 мес жизни, проходит к 6 мес. Для дисхезии характерны следующие признаки:

- плач несколько раз в день, напряжение по 10–20 мин;
- «синдром пурпурного ребенка»;
- ребенок обычно успокаивается после дефекации;
- стул мягкий без примеси крови.

Для исключения органической природы запоров необходимо определить у ребенка наличие следующих симптомов тревоги [6]: дебют в возрасте до 1 мес; отхождение мекония более чем через 48 ч; отягощенный наследственный анамнез по болезни Гиршпрунга; лентовидный стул; кровь в стуле; отставание физического развития; лихорадка; рвота с желчью; аномалии щитовидной железы; вздутие живота; перианальный свищ; аномальное положение ануса; отсутствие анального или кремастерного рефлекса; уменьшение силы/тонуса/рефлексов с нижних конечностей; пучки волос в области позвоночника; ямка на крестце; сильный страх во время осмотра; анальные рубцы.

Дифференциальный диагноз функциональных запоров у детей раннего возраста проводят со следующими заболеваниями [6]:

- целиакия;
- гипотиреозидизм, гиперкальциемия, гипокалиемия;
- аллергия к белкам пищи;
- прием антидепрессантов;
- интоксикация витамином D;
- муковисцидоз;
- болезнь Гиршпрунга;
- ахалазия ануса;
- атрезия ануса;
- стеноз ануса;
- аномалии спинного мозга, травмы;
- аномалии мышц брюшной стенки (гастрошизис, синдром Дауна, синдром сливообразного живота).

У детей старшего возраста и подростков причинами вторичных запоров могут быть следующие [6]: сахарный диабет; инертная толстая кишка; множественная эндокринная неоплазия 2В типа; лекарства, токсины (опиаты, антихолинергические препараты, химиопрепараты, тяжелые металлы); ботулизм; крестцовая тератома; псевдообструкция (висцеральные нейропатии, миопатии, мезенхимопатии).

При наличии симптомов тревоги ребенок должен быть направлен к специалистам: гастроэнтерологу, хирургу, эндокринологу, неврологу для ре-

шения вопроса о дальнейшем обследовании. При отсутствии симптомов тревоги и исключении органической природы запора у детей первого года жизни, особенно первых 4 мес, первостепенное значение среди этиологических факторов приобретает алиментарный. Необходимо знать, что у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, частота стула варьирует от 7 раз в сутки до 1 раза в неделю [6, 7]. В этой возрастной группе твердый стул встречается только у 1,1% детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, и у 9,2% детей на искусственном вскармливании (получающих обычные стандартные смеси без про- и пребиотиков) [8].

Начинать лечение функциональных запоров у детей необходимо с консультации родителей относительно частоты стула, других проявлений запора, симптомов тревоги, поскольку в некоторых случаях родители неправильно интерпретируют стул ребенка. Важно объяснить необходимость длительного лечения и закрепления определенного времени для дефекации ребенка, создания для этого благоприятных условий. С полутора лет рекомендуют высаживать детей на горшок 2–3 раза в день после еды на 5 мин (туалетный тренинг).

Большое значение имеют диетические рекомендации, касающиеся приготовления смеси, введения прикормов, объема вводимой жидкости и пищевых волокон. Показано, что у детей на искусственном вскармливании для облегчения симптомов запора можно использовать смеси на основе частично гидролизованного белка, смеси с пре- или пробиотиками, с высоким содержанием β-пальмитата или без пальмового масла как основного источника жира [9–11]. Мнения исследователей, изучавших эффективность применения пробиотиков в лечении запора у детей, разделились. Тем не менее в недавно проведенном исследовании была доказана эффективность применения *L. reuteri* в профилактике запоров [12]. Доза пищевых волокон рассчитывается по следующей формуле: доза пищевых волокон г/сут = 5 + возраст ребенка. Широко используются препараты, содержащие пищевые волокна, например, псиллиум (мукофальк с 12 лет, фитомуцил с 3 лет). В случае недостаточного ответа на диетологическую коррекцию рекомендуется медикаментозное лечение слабительными. Группы слабительных препаратов представлены в таблице.

Основным преимуществом раздражающих (стимулирующих) слабительных является нормализация стула за минимальное время. Уровень рекомендаций слабительных этой группы В. Но у большинства препаратов имеются возрастные ограничения и серьезные побочные эффекты, в частности, растительные антрахиноны, синтетические слабительные, содержащие дифенолы, касторовое масло, вызывают привыкание, иногда диарею. Растительные слаби-

Таблица. Слабительные, разрешенные к применению в детском возрасте

Слабительное	Режим дозирования	Примечание
Осмотические средства: лактулоза (Дюфалак, Нормазе)	Дети до 1 года: начальная и поддерживающая суточная доза до 5 мл Дети 1—6 лет: начальная и поддерживающая суточная доза 5—10 мл Дети 7—14 лет: начальная суточная доза 15 мл, поддерживающая — 10—15 мл Подростки: начальная суточная доза 15—45 мл, поддерживающая — 15—30 мл	Разрешен к применению у детей с рождения. Суточную дозу можно принимать однократно, либо разделив ее на два приема. Доза подбирается индивидуально. Продолжительность курса лечения не ограничена
Полиэтиленгликоль 4000 (Форлакс)	Дети от 6 мес до 1 года: 4000 мг/сут Дети 1—4 лет: 4000–8000 мг/сут Дети 4—8 лет: 8000 — 16 000 мг/сут Дети старше 8 лет: 10 000 — 20 000 мг/сут	Разрешен к применению у детей с 6-месячного возраста. Продолжительность курса лечения не более 3 мес
Лактитол (Экспортал)	Дети 1—6 лет: 2,5—5 г/сут Дети 6—12 лет: 5—10 г/сут Дети 12—16 лет: 10—20 г/сут Старше 16 лет: 20 г/сут	Нет данных о возможностях применения и дозах препарата для детей до 1 года. Суточную дозу следует принимать однократно
Смазывающие средства: минеральное масло (вазелиновое масло и др.)	Дети от 1 года и старше: 1—3 мл/кг в сутки	Не рекомендуется к применению детям до 1 года
Стимулирующие средства: Сenna	Дети 2—6 лет: 4—7,5 мг/сут Дети 6—12 лет: 6,5—13,5 мг/сут Дети 12 лет и старше: 13,5—27 мг/сут	Не рекомендуется к применению детям до 2 лет. Дети от 2 до 6 лет — с осторожностью Длительность лечения не более 2 нед
Бисакодил (Дульколак)	Дети 4—10 лет: 5 мг/сут Дети от 10 лет и старше: 5—10 мг/сут	Не рекомендуется к применению детям до 4 лет. Длительность применения не более 10 дней
Натрия пикосульфат (Гутталакс)	Дети до 4 лет: по 250 мкг/кг массы тела (по 1 капле на 2 кг массы тела) Дети 4—10 лет: 2,5—5 мг (5—10 капель)	Противопоказан при непереносимости тяжелой дегидратации, фруктозы и при индивидуальной непереносимости препарата. Не рекомендуется длительный ежедневный прием (более 10 дней)
Суппозитории ректальные с глицеролом	Дети до 3 лет: по Уг суппозитория (1/2 г от 1,24 г) Дети 3—7 лет: по 1 суппозиторию (1,24 г) Дети старше 7 лет: по 1 суппозиторию (2,11 г)	Суппозитории 1,24 г разрешены к применению с рождения
Микроклизмы, содержащие натрия лаурилсульфоацетат (Микролак)	Однократно детям до 3 лет в индивидуальной дозе (1—4 мл), старше 3 лет по 5 мл	Раствор для ректального введения. Разрешен к применению с рождения

тельные (сенна, жостер, крушина) могут привести к развитию меланоза толстой кишки. Основным показанием для раздражающих слабительных являются гипомоторные запоры, предоперационная подготовка, послеоперационный период, подготовка к исследованиям. Они не подходят для длительного курсового лечения. Применение солевых слабительных (минеральные воды высокой минерализации — Ессентуки №17, Донат Магний, сульфат магния, сульфат натрия, окись магния) в педиатрии

ограничено, так как они могут вызывать электролитные нарушения. Масляные слабительные способны нарушать усвоение и всасывание некоторых нутриентов и жирорастворимых витаминов.

В детском возрасте среди слабительных предпочтение отдается препаратам осмотического действия. До 6-месячного возраста возможно применение препаратов лактулозы (дюфалак, нормазе). У детей старше 6 мес, согласно последним рекомендациям Европейского и Североамериканского обществ дет-

ских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, терапией первого выбора являются препараты полиэтиленгликоля (форлакс с 6 мес жизни, транзипег с года) в стартовой дозе 0,4 г/кг в сутки. Данные препараты отличаются физиологичным механизмом действия за счет связывания молекул воды, увеличения и смягчения стула, раздражения барорецепторов толстой кишки и стимуляции ее опорожнения. Курс лечения, по данным отечественных исследований, должен составлять от 2–4 нед до 3 мес [13]. Необходимость курсового лечения продиктована достижением эффекта «обучения кишечника» — это означает восстановление нормальной перистальтики кишечника во время курсового применения слабительного с сохранением нормальной работы кишечника после окончания курса терапии. Среди всех слабительных этот эффект доказан только для препаратов, содержащих полиэтиленгликоль. Рекомендуется постепенное снижение дозы слабительного до полной отмены, не ранее чем через месяц после купирования симптомов запора. Поддерживающая терапия может длиться до 2 мес.

В случае невозможности приема данной группы назначаются слабительные, содержащие лактулозу.

У детей раннего возраста с острым запором возможно применение суппозиторий с глицерином, но не длительно. При копростазе детям до 6 мес жизни рекомендованы клизмы курсом 3–6 дней однократно в день, у детей с 6 мес жизни терапией первой линии являются препараты на основе полиэтиленгликоля в дозе 1–1,5 г/кг в сутки от 3 до 6 дней, назначаемые *per os*.

Оценка эффективности слабительных препаратов должна проводиться не ранее чем через 2 нед. При неэффективности необходимо еще раз оценить наличие симптомов тревоги, рассмотреть в качестве одной из возможных причин запора у детей первого года жизни аллергию к белкам коровьего молока. При подозрении на наличие аллергии, в частности, при сочетании симптомов запора с кожными проявлениями, в случае грудного вскармливания показана элиминационная диета матери; детям на искусственном вскармливании рекомендуется замена стандартной смеси или смеси на основе частично гидролизованного белка на полные гидролизаты с оценкой эффекта на имеющиеся симптомы через 2–4 нед.

При неэффективности осмотических слабительных можно назначить коротким курсом терапию второй линии, включающую раздражающие (стимулирующие) слабительные. Также для оптимизации терапии назначаются спазмолитики в случае гипермоторных запоров (например, мебеверина гидрохлорид — дюспаталин с 12 лет, гиосцина бутилбромид — Бускопан детям старше 6 лет, и т.д.); нормокинетики (тримебутин — Тримедат с 3 лет) применяют как при гипо-, так и при гипермоторных запорах; рекомендуют желчегонные препараты.

В случае рефрактерного запора, когда нет ответа на лечение в течение не менее 3 мес, следует обследовать ребенка на предмет исключения таких заболеваний, как болезнь Гиршпрунга (биопсия, аноректальная манометрия), анатомические аномалии (ирригография), патология спинного мозга магнитно-резонансная томография и аллергия к белкам коровьего молока (уровень специфических IgE, элиминационная проба). К сожалению, и в настоящее время встречается поздняя диагностика органических заболеваний, в частности, болезни Гиршпрунга. Иллюстрацией к данному тезису служит следующий клинический случай.

Мальчик 1 год 2 мес поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на задержку стула до 5–6 дней; стул плотный, бывает только после клизмы. Терапия слабительными *per os* неэффективна.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок болен с рождения. После рождения находился в отделении патологии новорожденных, где в связи с задержкой стула был обследован с проведением рентгенографии органов брюшной полости: выявлены раздутые петли кишечника, горизонтальные уровни жидкости. Проведена ирригография — толстая кишка контрастировалась на всем протяжении, сигма удлинена и изогнута, зоны сужения не обнаружены. Со слов матери, при задержке стула помогало рефлекторное раздражение ануса, но в настоящее время эта мера неэффективна.

Состояние при поступлении тяжелое за счет каловой интоксикации, анемии, дефицита массы. Кожа и слизистые бледные, живот увеличен в объеме. Контурятся петли кишечника. Стула самостоятельного нет. На фоне консервативной терапии (клизмы, слабительные) состояние ребенка без улучшения — самостоятельного стула практически не было, в первые дни госпитализации на фоне очистительной клизмы отмечалась многократная рвота, стул скудный. В связи с упорным течением запора была проведена повторная ирригография. Обнаружены: множественные зоны сужения по ходу прямой кишки и сигмы, ригидность стенок кишки, после опорожнения — зазубренность очертаний, деформация рельефа слизистой. Вся ободочная кишка значительно увеличена в диаметре, контуры кишки четкие, гаустры растянуты. Выведение контрастного вещества из кишечника замедлено. На основании клинических проявлений и данных ирригографии спустя 1 год у ребенка на стадии декомпенсированного запора был поставлен диагноз болезни Гиршпрунга. Больной был переведен в хирургическое отделение для дальнейшего ведения.

Таким образом, эффективность лечения запоров у детей зависит от своевременности его начала. Некоторыми исследователями показано, что дети с симптомами запора на протяжении менее 3 мес имеют больше шансов на выздоровление [14].

При своевременном лечении 80% детей не нуждаются в назначении слабительных в течение полугода после нормализации стула. Примерно половина больных выздоравливают и не имеют рецидивов в течение 1–5 лет. У остальных 50% запоры рецидивируют. Следует отметить, что лечение запоров,

несмотря на преимущественно функциональный характер, не укладывается в рамки одного двухнедельного курса слабительных препаратов, а требует динамического наблюдения, своевременного возобновления терапии и поиска возможных органических причин запора.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Loening-Baucke V.* Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and long-term follow up. *Gut* 1993; 34: 1400–1404.
2. *Liem O., Harman J., Benninga M. et al.* Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr* 2009; 154: 258–262.
3. *Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В. и др.* Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации общества детских гастроэнтерологов). *Вопр практ педиат* 2014; 5: 62–76. (Khavkin A.I., Fajzullina R.A., Bel'mer S.V. et al. Diagnostics and tactics of maintaining children with functional constipations. (Recommendations of society of children's gastroenterologists.) *Vopr prakt pediat* 2014; 5: 62–76.)
4. *Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D. et al.* Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterol* 2006; 130: 1527–1537.
5. *Vandenplas Y., Alarcon P.* Updated algorithms for managing frequent gastro-intestinal symptoms in infants. *Beneficial Microbes* 2015; 6: 2: 199–208.
6. *Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger C. et al.* Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 258–274.
7. *Hyman P.E., Milla P.J., Benninga A. et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterol* 2006; 130: 1519–1526.
8. *Tunc V.T., Camurdan A.D., Ilhan M.N. et al.* Factors associated with defecation patterns in 0-24-month-old children. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1357–1362.
9. *Koo W.W., Hockman E.M., Dow M.* Palm olein in the fat blend of infant formulas: effect on the intestinal absorption of calcium and fat, and bone mineralization. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 117–122.
10. *Moro G.E., Mosca F., Miniello N. et al.* Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Pediatr* 2003; 91: Suppl: 77–79.
11. *Vivatvakin B., Mahayosnond A., Theamboonlers F. et al.* Effect of a whey-predominant starter formula containing LCPUFAs and oligosaccharides (FOS/GOS) on gastrointestinal comfort in infants. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2010; 19: 473–480.
12. *Indrio F., Di Mauro A., Riezzo M. et al.* Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 228–233.
13. *Бабаян М.Л., Хавкин А.И.* Коррекция функциональных запоров в педиатрии: современный взгляд и проверенные веками истины. *Consilium medicum Педиатрия* 2012; 1: 56–59. (Babayan M.L., Khavkin A.I. Correction of functional constipations in pediatrics: a modern view and truth checked for centuries. *Consilium medicum Peditriya* 2012; 1: 56–59.)
14. *van den Berg M.M., van Rossum C.H., de Lorijn F. et al.* Functional constipation in infants: a follow-up study. *J Pediatr* 2005; 147: 700–704.

Поступила 30.06.15

Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков

Д.И. Садыкова, Е.В. Сергеева, Г.Н. Афлятумова

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России

Vasoactive mediators of endothelial dysfunction in children and teenagers with hypertension

D.I. Sadykova, E.V. Sergeeva, G.N. Aflyatunova

Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Представлен обзор современных данных о факторах риска развития артериальной гипертензии у детей и подростков, а также роли эндотелиальной дисфункции в этиологии и патогенезе заболевания.

Ключевые слова: дети, подростки, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, оксид азота, эндотелин.

This paper reviews an update on risk factors for hypertension in children and teenagers and on a role of endothelial dysfunction in the etiology and pathogenesis of the disease.

Key words: children, teenagers, hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin.

Сердечно-сосудистые заболевания служат главной причиной инвалидизации и смертности на планете, унося ежегодно около 17 млн жизней [1, 2]. Артериальная гипертензия является одной из актуальных медико-социальных проблем, что обусловлено не только широкой распространенностью в популяции, но и высоким риском сосудистых осложнений, нарушающих трудоспособность людей самого активного возраста и определяющих более половины всех случаев смерти взрослого населения. Тревожит и тот факт, что артериальная гипертензия существенно «помолодела», и ее развитие у детей и подростков уже не является редкостью [3].

Согласно данным научных исследований в настоящее время не более 2–15% детей (в зависимости от возраста) можно признать здоровыми [4]. В динамике наблюдения среди детского населения всех возрастных групп отмечается рост хронической патологии, частота которой за последнее десятилетие увеличилась на 22%, а ее доля среди всех нарушений здоровья, в частности у школьников, достигла 32%. Многочисленные массовые обследования детской популяции показывают, что распространенность артериальной гипертензии среди детей составляет в зависимости от возраста от 2,4 до 18% [5, 6].

Артериальная гипертензия относительно легко выявляется у взрослых, в то время как у детей и подростков диагностировать ее на ранних, бессимптомных этапах достаточно сложно. Для них хроническое повышение артериального давления не совсем типично. Вариабельность артериального давления у детей связана с очень низкочастотным диапазоном, который определяется гуморальными факторами регуляции. При этом к среднему школьному возрасту наблюдается снижение частоты колебаний артериального давления, что связано с качественными изменениями в уровне регуляции показателя. Нередко наблюдается нестойкое повышение давления с его нормализацией в более старшем возрасте. Поэтому в большинстве случаев для подростков знак равенства между артериальной гипертензией и гипертонической болезнью не правомочен [7].

Генез развития артериальной гипертензии сложен, поскольку обусловлен многообразными гемодинамическими и патофизиологическими сдвигами, нарушающими физиологическое равновесие между прессорными и депрессорными системами организма. Каковы бы ни были патогенетические механизмы, они приводят к нарушению ауторегуляции кровообращения, которая находится под контролем нейрогуморальных факторов. Из них наиболее значимыми для развития артериальной гипертензии, в том числе у детей и подростков, являются функциональное состояние ЦНС, а из гуморальных факторов — прессорные медиаторы (катехоламины, ренин-ангиотензин-альдостероновая система). Делеционный полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента опосредованно, через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует развитию заболевания у детей и подростков и вносит вклад в раннюю стабилизацию артериального да-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:193–197

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Сергеева Елена Владимировна — ст. лаб. той же каф.

420012 Казань, ул. Муштары, д. 11,

Афлятумова Гульфия Нагимовна — врач-кардиолог Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

ления на высоких цифрах. Имеются данные, что у 17–25% подростков артериальная гипертензия приобретает прогрессирующее течение с формированием гипертонической болезни [8, 9].

В настоящее время исследователями установлено, что появление артериальной гипертензии свойственно преимущественно подростковому периоду, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы и наблюдается мощный гормональный всплеск. Напряжение адаптационных механизмов, связанных с нейрогуморальными изменениями и высокой частотой дисфункции вегетативной нервной системы, является одной из основных патогенетических составляющих повышения артериального давления [10]. Сердечно-сосудистая система активно участвует во всех приспособительных реакциях организма, а ее функциональные возможности уменьшаются с ухудшением адаптации [11]. Показано, что начало систематического обучения сопровождается у детей низкими адаптационными возможностями, снижением функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. За период обучения возрастает количество детей с нарушениями вегетативного гомеостаза, увеличивается распространенность функциональных отклонений, обусловленных нарушениями вегетативной регуляции [12]. Именно в подростковом возрасте вегетативная составляющая в возникновении артериальной гипертензии является самой сильной [13, 14].

Исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ. Поэтому в настоящее время комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигантский паракринный орган, распределенный по всей поверхности тела человека [15, 16].

Эндотелий вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты – оксид азота (NO), брадикинин, простаглицлин, простагландин E₂, эндотелиальный фактор гиперполяризации; вазоконстрикторы и проагреганты – эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензин II, серотонин, простагландин F_{2α}, лейкотриены C₄, D₄, тромбоксан A₂; гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста. Эндотелий обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью. Ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [17].

Эндотелий выполняет барьерную функцию по поддержанию гомеостаза путем сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов: 1) тонуса сосудов (вазодилатация/вазо-

констрикция); 2) анатомического строения и ремоделирования сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); 3) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляция сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов); 4) процессов гемостаза и тромболизиса (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов и фибринолиза). В упрощенном виде можно выделить основные причины, вызывающие гормональную реакцию эндотелиальной клетки: изменение скорости кровотока; тромбоцитарные медиаторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин); циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин). В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие.

Установление важной роли оксида азота в регуляции различных физиологических и биохимических процессов является одним из наиболее ярких открытий последних лет. Это открытие имеет фундаментальное значение и позволяет по-новому подойти к пониманию молекулярного механизма физиологических процессов в клетках. В организме оксид азота синтезируется клетками из L-аргинина. Этот процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-синтазой, которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина. Существуют три известных вида NO-синтаз: I тип (nNOS) – нейрональная, II тип (iNOS) – индуцибельная, III тип (eNOS) – эндотелиальная. NO-синтазы I и II типов представляют собой ферменты, расположенные в эндотелиоцитах, нейронах, тромбоцитах, нейтрофилах и других клетках. Их активность зависит от присутствия кальция и кальмодулина и обеспечивает нейропередачу в нитергических нейронах, релаксацию кровеносных сосудов и гладкомышечных органов, антиадгезию и антиагрегацию циркулирующих клеток крови, регуляцию синтеза и секреции гормонов. В синтезе NO участвует также ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембранах клеток эндотелия. В гладкомышечных клетках гуанилатциклаза превращает оксид азота в циклический гуанозинмонофосфат. Последний приводит к дилатации кровеносных сосудов, в том числе венечных артерий [18].

Установлено, что NO является локальным тканевым гормоном, поддерживающим активную вазодилатацию, и одним из основных факторов, регулирующих кровоток и артериальное давление [19].

Нарушение NO-зависимой релаксации артерий может быть вызвано генетически обусловленным снижением продукции оксида азота за счет нарушения NO-оксидазной активности эндотелия, а также быть результатом его ускоренной деградации при оксидативном стрессе.

Уровень NO в периферической крови детей с вегетативной дисфункцией находится в широком диапазоне — от отсутствия до чрезвычайно высокого содержания, но при этом практически у всех больных в крови снижен уровень L-аргинина, что свидетельствует о напряжении в работе NO-синтезирующей системы. Уровень NO связан с активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы, а также прямо коррелирует с интенсивностью фагоцитоза, что, возможно отражает состояние компенсации системы L-аргинин—NO в ситуации оксидативного стресса [20]. В настоящее время накопилось достаточно доказательств, что усиление деятельности аргиназы играет роль в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертонии. Так, при лечении гипертензивных крыс ингибитором аргиназы было показано снижение кровяного давления и улучшение функции сосудов [21].

К основным эндотелиальным вазоконстрикторам относятся эндотелин-1, серотонин и продукты циклооксигеназного пути превращения — простагландин H₂ и тромбоксан A₂. Одними из наиболее вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды — эндотелины. Эндотелин-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, но в отличие от других эндотелинов (-2, -3) может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, тканевых базофилах. Он оказывает непосредственное констрикторное влияние на стенку как артерий, так и вен. К другим вазоконстрикторным агентам относятся ангиотензин II, тромбоксан A₂, простагландин F_{2α}, непосредственно действующие на гладкомышечные клетки. Установлено, что эндотелий является важным фактором регулирования коронарного сосудистого тонуса путем образования и высвобождения вазодилаторных и вазоконстрикторных веществ, в частности NO и эндотелина-1.

Эндотелий вовлекается в патологический процесс на наиболее ранних стадиях гипертонической болезни. При артериальной гипертензии продукция эндотелийзависимого релаксирующего фактора (NO) снижается, а эндотелина нарастает, способствуя гипертрофии сосудистой стенки [22]. По данным Л.А. Лапшиной и соавт. (2009), уровень эндотелина-1 в плазме крови у пациентов на начальных стадиях гипертонической болезни достоверно превышает таковой у здоровых лиц. Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции у больных является снижение эндотелийопосредованной дилатации артерий. Хотя эндотелийзависимое расслабление гладких мышц

сосудов при гипертензии подавлено, синтез и освобождение NO эндотелиальными клетками не нарушены, что можно рассматривать как компенсаторный феномен [23].

Таким образом, по современным представлениям, эндотелию сосудистой стенки и соответственно общепериферическому сопротивлению сосудистой стенки отводится ключевая роль в развитии артериальной гипертензии. Эндотелиальная дисфункция, генез которой окончательно не установлен, является одним из ведущих патогенетических механизмов реализации заболевания. Генетически обусловленная эндотелиальная дисфункция, вследствие которой происходят снижение синтеза вазодилаторов и гиперпродукция вазопрессоров, может быть первичным звеном в патогенезе артериальной гипертензии. С другой стороны, нарушение функций эндотелия может быть вторичным, поскольку органом-мишенью при гипертонической болезни является эндотелий [24, 25]. Повреждение сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция имеют место у каждого второго подростка с артериальной гипертензией и у каждого четвертого подростка с высоким нормальным артериальным давлением. Наибольшая частота нарушений функции эндотелия установлена у детей и подростков при наличии наследственной предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, повышенного артериального давления и избыточной массы тела [26–28].

Начальные этапы развития артериальной гипертензии могут характеризоваться высоким нормальным уровнем артериального давления в диапазоне от 90-го перцентиля, но меньше значений 95-го перцентиля для данного возраста, роста и пола. Проведенное исследование показало взаимосвязь центральной гемодинамики и функциональной активности сосудистого эндотелия. Авторы предположили, что у подростков с высоким нормальным уровнем артериального давления имеют место различные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции, которые зависят от состояния системного кровообращения. У подростков с гиперкинетическим типом гемодинамики повышенная десквамация эндотелия в сочетании с истощением синтезирующих ресурсов клеток приводила к угнетению образования NO сосудистой выстилкой, а уровень маркеров эндотелиальной дисфункции зависел от показателей сократительной способности миокарда левого желудочка. При гипокинетическом типе центральной гемодинамики активация эндотелиоцитов, связанная с эпизодами повышения артериального давления, приводила к увеличению синтеза NO. Эндотелиальная дисфункция при этом была следствием биохимического повреждения клеток активными метаболитами NO. Полученные результаты позволили предположить, что дисфункция эндотелия у подростков с высоким нормальным уровнем артериального давления носит вторичный характер [29].

Патологические изменения функции эндотелия являются независимым предиктором неблагоприятного прогноза, и эндотелий представляется идеальной мишенью для терапии. Цель терапии при эндотелиальной дисфункции — устранение парадоксальной вазоконстрикции и с помощью повышенной доступности NO в стенке сосудов создание защитной среды в отношении факторов, приводящих к сердечно-сосудистому заболеванию. Основной задачей является улучшение доступности эндогенного NO, благодаря ингибированию его распада или стимуляции NOS [30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Б. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. Кардиосоматика 2010; 1: 11–17. (Aronov D.M., Bubnova M.B. The real way to reduce Russia's death rate from coronary heart disease. Kardiosomatika 2010; 1: 11–17.)
2. Оганов Р.Г., Масляникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007; 1: 4–7. (Oganov R.G., Maslyanikova G.Ya. Prevention of cardiovascular disease — the real way to improve the demographic situation in Russia. Kardiologiya 2007; 1: 4–7.)
3. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков М 2009; 25. (Recommendations GFCF and Association of Children's Cardiology Russia for diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Moscow 2009; 25.)
4. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. Педиатрия 2012; 91: 3: 9–14. (Baranov A.A. The health status of children in the Russian Federation. Pediatriya 2012; 91: 3: 9–14.)
5. Anyaegbu E.I., Dharmidharka V.R. Hypertension in the teenager. Pediatric Clinics of North America 2014; 61: 1: 131–151.
6. Halldorsson T., Gunnarsdottir I., Birgisdottir B.E. et al. Childhood growth and adult hypertension in a population of high birth weight. Hypertension 2010; 58: 1: 8–15.
7. Thiering E., Brüske I., Kratzsch J. et al. Peak growth velocity in infancy is positively associated with blood pressure in school-aged children. J Hypert 2012; 30: 6: 1114–1121.
8. Litwin M., Michalkewicz J., Gackowska L. Primary hypertension in children and adolescents is an immuno-metabolic disease with hemodynamic consequences. Curr Hypertens Rep 2013; 15: 4: 331–339.
9. Bucher B.S., Ferrarini A., Weber N. et al. Primary hypertension in childhood. Curr Hypertens Rep 2013; 15: 5: 444–452.
10. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Синдром вегетативной дистонии у современных детей и подростков. Педиатрия 2011; 90: 6: 129–136. (Akarachkova E.S., Vershinina S.V. Vegetative dystonia syndrome in modern children and adolescents. Pediatriya 2011; 90: 6: 129–136.)
11. Подлевских Т.С. Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с различным уровнем адаптации. Педиатрия 2012; 91: 13: 54–57. (Podlevskih T.S. Functional parameters of the cardiovascular system in young children with different levels of adaptation. Pediatriya 2012; 91: 13: 54–57.)
12. Звездина И.В. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы детей в динамике обучения в начальной школе. Рос педиат журн 2009; 2: 19–22. (Zvezdina I.V. The functional state of the cardiovascular system in the dynamics of children of primary school. Ros pediat zhurn 2009; 2: 19–22.)
13. Плотникова И.В., Безляк В.В., Трушкина И.В. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. Педиатрия 2010; 89: 3: 45–51. (Plotnikova I.V., Bezlyak V.V., Trushkina I.V. Features of indicators of daily monitoring of blood pressure in adolescents with essential hypertension. Pediatriya 2010; 89: 3: 45–51.)
14. Шкапо В.Л., Пенькова М.Ю., Резник Л.А. Место суточного мониторирования артериального давления в клинической практике. Эксперим клин мед 2011; 4: 53: 103–109. (Shkapo V.L., Pen'kova M.Yu., Reznik L.A. Place of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. Eksperim klin med 2011; 4: 53: 103–109.)
15. Попова А.А., Маянская С.Д., Маянская Н.Н. и др. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть I). Вестн соврем клин мед 2009; 2: 41–46. (Popova A.A., Mayanskaya S.D., Mayanskaya N.N. et al. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (Part I). Vestn sovrem klin med 2009; 2: 41–46.)
16. Попова А.А., Маянская С.Д., Маянская Н.Н. и др. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть II). Вестн соврем клин мед 2009; 3: 43–48. (Popova A.A., Mayanskaya S.D., Mayanskaya N.N. et al. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (Part II). Vestn sovrem klin med 2009; 3: 43–48.)
17. Зволинская Е.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А. и др. Связь толщины интимы-медии сонных артерий с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у молодых мужчин. Кардиология 2012; 8: 54–60. (Zvolinskaya E.Yu., Rozanov V.B., Aleksandrov A.A. et al. Communication intima-media thickness of the carotid arteries with risk factors for cardiovascular disease in young men. Kardiologiya 2012; 8: 54–60.)
18. Гребенкина И.А., Маянская С.Д., Попова А.А. и др. Состояние вазомоторной функции эндотелия у молодых лиц с отягощенным по артериальной гипертензии анамнезом. Практ мед 2011; 4: 25–28. (Grebenskina I.A., Mayanskaya S.D., Popova A.A. et al. Status of vasomotor endothelial function in young persons with a history of hypertension by history. Prakt med 2011; 4: 25–28.)
19. Wood K.C., Cortese-Krott M.M., Kovacic J.C. et al. Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis. Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology 2013; 33: 8: 1861–1871.
20. Майданник В.Г., Хайтович Н.В., Сидорик Е.П. и др. Содержание оксида азота в периферической крови детей

- и подростков с вегетативными дисфункциями. Педиатрия 2007; 86: 2: 15–19. (Maydannik V.G., Haytovich N.V., Sidorik E.P. et al. The content of nitric oxide in the peripheral blood of children and adolescents with autonomic dysfunction. *Pediatrica* 2007; 86: 2: 15–19.)
21. Popovici B., Brumaru O. Correlation between essential hypertension and carotid intima media thickness in children. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115: 1: 85–90.
 22. Kallio R., Jokinen E., Saarinen M. et al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. *Circulation* 2010; 3: 196–203.
 23. Черная Н.Л., Иванова И.В., Истомин А.В. Функциональные свойства эндотелия периферических сосудов у детей подросткового возраста. *Кардиология* 2012; 8: 61–65. (Chernaya N.L., Ivanova I.V., Istomin A.V. Functional properties of peripheral vascular endothelium in children adolescence. *Kardiologiya* 2012; 8: 61–65.)
 24. Драпкина О.М., Дикур О.Н. Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидоснижающую терапию. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2010; 1: 49–53. (Drapkina O.M., Dikur O.N. Correction of endothelial dysfunction: focus on lipid-lowering therapy. *Aktual'nye voprosy bolezney serdtsa i sosudov* 2010; 1: 49–53.)
 25. Занина Е.В., Чистякова Г.Н., Газиева И.А. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью. *Педиатрия* 2013; 92: 2: 21–23. (Zanina E.V., Chistyakova G.N., Gazieva I.A. Endothelial function in term infants born to women with hypertension. *Pediatrica* 2013; 92: 2: 21–23.)
 26. Агапитов Л.И. Диагностика и лечение артериальной гипертензии в детском возрасте. *Лечащий врач* 2009; 8: 29–32. (Agapitov L.I. Diagnosis and treatment of hypertension in childhood. *Lechashchiy vrach* 2009; 8: 29–32.)
 27. Агапитов Л.И. Диагностика и лечение артериальной гипертензии в детском возрасте. *Лечащий врач* 2009; 9: 56–58. (Agapitov L.I. Diagnosis and treatment of hypertension in childhood. *Lechashchiy vrach* 2009; 9: 56–58.)
 28. Розанов В.Б. Эпидемиология артериальной гипертензии в подростковой популяции. *Качество жизни. Медицина. Болезни подростков*. М 2008; 1: 24: 8–13. (Rozanov V.B. Epidemiology of hypertension in the adolescent population. *Quality of life. Medicine. Diseases of teenagers*. Moscow 2008; 1: 24: 8–13.)
 29. Андрианова Е.Н., Рывкин А.И., Бусова О.А. и др. Взаимосвязь гемодинамического профиля и функционального состояния сосудистого эндотелия у подростков с высоким нормальным артериальным давлением. *Педиатрия* 2008; 87: 2: 15–18. (Andrianova E.N., Ryivkin A.I., Busova O.A., et al. Correlation of hemodynamic profile and functional state of the vascular endothelium in adolescents with high normal blood pressure. *Pediatrica* 2008; 87: 2: 15–18.)
 30. Глобальное резюме по гипертензии. *ВОЗ*, 2013; 40. (Global summary of Hypertension. *VOZ* 2013; 40.)

Поступила 30.06.2015

Новые ранние неинвазивные биомаркеры острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях

М.А. Даминова, А.И. Сафина, М.О. Копорулина

Казанская государственная медицинская академия

New early non-invasive biomarkers for acute kidney injury in critically ill full-term neonatal infants

M.A. Daminova, A.I. Safina, M.O. Koporulina

Kazan State Medical Academy

Новорожденные дети в критических состояниях имеют высокий риск развития острого повреждения почек. Цель исследования: оценка клинико-диагностического значения уровня липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (НГАЛ), интерлейкина-18 (ИЛ-18) и молекулы повреждения почки-1 (КИМ-1) в моче в диагностике острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критическом состоянии. Основная группа — 86 доношенных новорожденных в критических состояниях. На основании уровня креатинина крови в возрасте не ранее 2 дней жизни выделили 1-ю подгруппу ($n=12$; креатинин $\geq 1,5$ мг/дл) и 2-ю подгруппу ($n=74$; креатинин $< 1,5$ мг/дл). Группу контроля составили 26 здоровых доношенных новорожденных. Частота острого повреждения почек составила 14%. Клиническим признаком его развития явился диурез менее 1,5 мл/кг/ч ($p<0,001$). Содержание НГАЛ в моче в 1-й подгруппе на 3–5-й день жизни было в 2 раза выше, чем во 2-й подгруппе, к 10–14 дням жизни наблюдалось снижение этого показателя в 1,5 раза, но относительно группы контроля он оставался на достоверно высоком уровне. Содержание КИМ-1 в моче в 1-й подгруппе на 3–5-й день жизни было в 3 раза выше, чем во 2-й подгруппе, к 18–21-му дню жизни наблюдалось увеличение разницы до 7 раз ($p<0,01$). Содержание ИЛ-18 в моче в 1-й подгруппе на 3–5-й день жизни было в 2 раза выше, чем во 2-й подгруппе, к 18–21-му дню жизни разница оставалась на том же уровне ($p<0,05$). Определение в моче уровня НГАЛ, ИЛ-18 и КИМ-1 рекомендуется для ранней неинвазивной диагностики острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях. НГАЛ и КИМ-1 в моче — маркеры неблагоприятного исхода, а ИЛ-18 — маркер агрессивного нефротоксического воздействия проводимой терапии.

Ключевые слова: новорожденные, критическое состояние, острое повреждение почек, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин-2 (НГАЛ), интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекулы повреждения почки-1 (КИМ-1).

Critically ill neonates are at high risk for acute kidney injury (AKI). Objective: to estimate the clinical and diagnostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) 2, interleukin-18 (IL-18), and kidney injury molecule-1 (KIM-1) levels in diagnosing AKI in critically ill full-term newborn infants. Subjects and methods. A study group consisted of 86 critically ill full-term neonates who were divided into 2 subgroups according to their blood creatinine levels at the age of less than 2 days of life: 1) creatinine $\geq 1,5$ mg/dl ($n=12$) and 2) creatinine $< 1,5$ mg/dl ($n=74$). A control group included 26 healthy full-term newborns. Results. The incidence of AKI was 14%. Its clinical sign was urine output less than 1,5 ml/kg/h ($p<0,001$). On days 3–5 of life, Subgroup 1 showed urinary NGAL values that were twice higher than those in Subgroup 2; on days 10–14, there was a 1,5-fold decrease in this indicator, but it remained at a rather high level in the control group. On days 3–5 of life, the levels of urinary KIM-1 were thrice higher in Subgroup 1 than those in Subgroup 2; on days 18–21, the difference between them was almost 7 times higher ($p<0,01$). On days 3–5 of life, Subgroup 1 displayed urinary IL-18 values that were twice higher than those in Subgroup 2; on days 18–21, the difference remained at the same level ($p<0,05$). Conclusion. Determination of urinary NGAL, IL-18, and KIM-1 levels is recommended for the early non-invasive diagnosis of AKI in critically ill full-term neonates. Urinary NGAL and KIM-1 are markers of poor outcomes; IL-18 is a marker of the aggressive nephrotoxicity of the therapy performed.

Key words: newborn infants, critical condition, acute kidney injury, neutrophil gelatinase-associated lipocalin 2, interleukin-18, kidney injury molecule-1.

В настоящее время актуальны проблемы перинатальной нефрологии. Большинство исследователей полагают, что именно воздействие повреждающих факторов в ранние этапы онтогенеза — пренатальный и неонатальный, представляет наиболее высокий риск для здоровья и развития человека [1–4]. Любое патологическое состояние перинатального периода,

токсическое воздействие лекарственных препаратов оказывают влияние на почки [3]. Особенности организма новорожденного способствуют быстрому прогрессированию патологического процесса с формированием некротических и склеротических изменений в почечной ткани [5].

Кроме того, следует учитывать, что у достаточно большого процента новорожденных развиваются так называемые пограничные или переходные состояния, связанные с воздействием ряда неблагоприятных факторов на еще незрелую почку. Например, транзиторная олигурия новорожденных возникает в связи с недостаточным поступлением жидкости в организм и со становлением лактации у матери. Это состояние встречается в первые 3 дня жизни практически у всех

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5: 198–205

Адрес для корреспонденции: Даминова Мария Анатольевна — к.м.н., асс. каф. педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Сафина Асия Ильдусовна — д.м.н., проф., зав. той же каф.

Копорулина Марина Олеговна — мл.н.с. ЦНИЛ указанного учреждения
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

здоровых новорожденных. В большинстве случаев переходные состояния купируются к концу раннего неонатального периода (на 6–7-е сутки жизни). Однако при усилении воздействия неблагоприятных факторов или при развитии соматической патологии у ребенка происходит срыв компенсаторных механизмов новорожденного и на фоне пограничных состояний развивается нефропатия [6, 7]. Все пограничные или переходные состояния у новорожденных детей при неблагоприятных условиях могут служить основой формирования заболеваний. При сохранении у новорожденных детей старше 7-дневного возраста признаков переходных состояний со стороны мочевыделительной системы их необходимо относить к патологическим [8].

Следует отметить, что у новорожденных детей стали чаще встречаться латентные формы нефропатий, которые поздно диагностируются и вызывают формирование хронической болезни почек уже в младенчестве. Отсутствие специфичных клинических проявлений и низкая информативность существующих методов обследования новорожденных детей затрудняют своевременную диагностику почечной патологии в неонатальном периоде и последующий выбор оптимальной терапии [9].

Острое повреждение почек определяется как сложный полиэтиологический синдром, который клинически характеризуется быстрым нарастанием концентрации креатинина: от несколько повышенных значений до собственно острой почечной недостаточности [10]. Более точно острое повреждение почек определяется как резкое, на протяжении менее 48 ч нарастание содержания креатинина крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем; или же повышение уровня креатинина крови на 0,3 мг/дл и более в течение 48 ч; и/или объективно отмеченная олигурия (снижение диуреза до значений менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч) [9, 10]. Острое повреждение почек характеризуется острым нарушением всех функций органа, вызывающим тяжелые расстройства гомеостаза: азотемию, ацидоз, электролитный дисбаланс, нарушение выведения жидкости. Основные клинические признаки патологии — резкое снижение объема мочи, повышение уровня креатинина (повышение уровня мочевины присоединяется позже) [10].

Новорожденные дети, находящиеся в условиях отделения реанимации, имеют более высокий риск развития острого повреждения почек в связи с анатомо-физиологической незрелостью; ранним воздействием нефротоксичных препаратов; наличием сопутствующих состояний, таких как гипоксия, открытый артериальный проток, массивная инфекция, ДВС-синдром, шок [7, 11–16]. Уровень заболеваемости новорожденных острым повреждением почек в развивающихся странах составляет 3,9 на 1000 живорожденных [3, 5]. Частота встречаемости заболевания у детей, находя-

щихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), по данным F. Plotz и соавт. (2008), колеблется от 8 до 22% [17]. Также известно, что дети, которые в неонатальном периоде переносят острое повреждение почек, находятся в группе риска последующего развития хронической болезни почек и гипертонической болезни [18]. По данным S. Andreoli (2004), смертность новорожденных по причине острого повреждения почек в ОРИТН находится в диапазоне 10–61% [12].

В 85% случаев острое повреждение почек обусловлено преренальными причинами, в 12% — поражением почечной паренхимы (ренальные причины), в 3% — хирургической патологией (постренальные причины). Также среди причин развития острого повреждения почек обращает на себя внимание роль некоторых препаратов, широко применяемых в современной неонатологии, — нестероидных противовоспалительных средств, аминогликозидов, фуросемида, эналаприла [9, 19].

По данным авторов, ишемически-гипоксическое повреждение головного мозга является одной из самых основных причин неонатального острого повреждения почек: на его долю приходится 30–40% случаев указанной патологии [20–22]. Также в некоторых исследованиях было выявлено, что оценка ребенка по шкале Апгар при рождении менее 6 баллов имеет прямую корреляцию с увеличением заболеваемости острым повреждением почек. В этой группе больных острое повреждение почек являлось основной причиной длительной госпитализации и смерти [23, 24].

Практически все новорожденные с перинатальным ишемическим и гипоксическим поражением головного мозга нуждаются в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а это, как было подтверждено несколькими исследованиями, связано с 17-кратным увеличением смертности новорожденных с острым повреждением почек [20, 21]. M. Karłowicz (1995) и J. Perlman (1988) обнаружили, что поражение почек после перинатальной гипоксии имеет прямую корреляцию с тяжестью отдаленного неврологического исхода [25, 26]. На смертность и заболеваемость новорожденных с острым повреждением почек также влияет наличие полиорганной недостаточности и при олигурии [27].

Для диагностики острого повреждения почек в клиниках обычно используют определение уровня креатинина сыворотки для оценки клубочковой функции вскоре после рождения, а также измерение уровня диуреза. С практической точки зрения очень сложно иметь представление о точном количестве выделенной мочи, так как не всегда у новорожденных в условиях реанимации используется мочевого катетер. Как известно, патологическая олигурия — это такое состояние, при котором в первые 2 сут жизни выделяется менее 0,5 мл/кг/ч мочи, а до конца 1-й не-

дели жизни — менее 1 мл/кг/ч [8, 9, 14, 28]. Но J. Jetton и D. Askenazi (2012) утверждают, что диурез у новорожденного < 0,5 мл/кг/ч является нечувствительным критерием острого повреждения почек, так как у этой категории пациентов заболевание в 60% случаев является неолигурическим. Диурез новорожденного < 1 мл/кг/ч авторы рекомендуют расценивать как склонность к олигурии [14]. В одном из последних обзоров Z. Ricci (2013) и соавт. предложили считать диурез у новорожденных нормальным только тогда, когда он выше 1,5 мл/кг/ч [29].

Уровень креатинина сыворотки также является малоинформативным маркером функции почек у новорожденных, поскольку в течение нескольких дней после рождения этот показатель у детей отражает функцию почек матери. Следовательно, повышенный уровень сывороточного креатинина не информативен ни в отношении точного времени, когда наступает острое повреждение почек, ни в отношении тяжести клубочкового или канальцевого поражения. Как показывают многочисленные исследования, высокий уровень сывороточного креатинина неспецифичен для повреждения почек — его уровень может варьировать в широком диапазоне в зависимости от многих не ренальных факторов (возраст, пол, мышечная масса, статус обезвоживания и др.) [27, 28, 30]. Кроме этого, до 50% ренальных функций может быть утрачено еще до повышения содержания креатинина. То есть уровень креатинина не отражает функции почек до того момента, пока не установится патологическое состояние, — через 2–3 дня после наступления острого повреждения почек [21, 24–27].

В итоге можем утверждать, что такие параметры, как уровень креатинина и уровень диуреза, не являются ни чувствительными, ни специфичными в диагностике острого повреждения почек в раннем неонатальном периоде. Они, как правило, представляют собой показатели функционального нарушения, а не являются истинными маркерами повреждения почек. Все это должно учитываться при клинико-лабораторной оценке состояния почек у новорожденных. Изучение содержания в моче таких современных неинвазивных биомаркеров, как ассоциированный с нейтрофильной желатиной липокалин-2 (НГАЛ), интерлейкин-18 (ИЛ-18) и молекула повреждения почек-1 (КИМ-1), является особенно актуальным, поскольку их определение позволит в самые ранние сроки диагностировать острое повреждение почек и своевременно применить лечебные и реабилитационные мероприятия по предупреждению хронизации патологического процесса [27, 31–33].

В связи с этим целью нашего исследования являлась оценка клинико-диагностического значения уровня НГАЛ, ИЛ-18 и КИМ-1 в моче в диагностике острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное обсервационное исследование типа случай — контроль у доношенных новорожденных детей, находившихся на лечении в ОРИТН Детской городской больницы №1 Казани и в отделении анестезиологии и реанимации для новорожденных №3 Детской республиканской клинической больницы в 2011–2014 гг.

В исследование были включены 86 доношенных новорожденных в критическом состоянии, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии в первые дни жизни (основная группа). Критерии исключения из основной группы: несогласие родителей на участие ребенка в исследовании; гестационный возраст менее 37 нед; несоответствие массы при рождении гестационному возрасту; врожденные пороки развития органов мочевой системы; выявленные хромосомные аномалии или подозрение на их наличие; инфекции органов мочевой системы; наличие генерализованной инфекции (сепсис).

Основным критерием острого повреждения почек у новорожденных, согласно неонатальной классификации AKIN (2011), является уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл в возрасте не ранее 48 ч после рождения. Так, в основной группе, в соответствии с классификацией были сформированы две подгруппы:

1-я подгруппа («острое повреждение почек +») — 12 доношенных новорожденных в критическом состоянии с уровнем креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дл в возрасте не ранее 48 ч после рождения, что составило 14% от числа доношенных новорожденных, находившихся в ОРИТН;

2-я подгруппа («острое повреждение почек —») — 74 доношенных новорожденных в критическом состоянии с уровнем креатинина сыворотки крови < 1,5 мг/дл в возрасте не ранее 48 ч после рождения.

Группу контроля, сформированную методом случайной выборки, составили 26 соматически здоровых доношенных новорожденных ребенка.

Оценка состояния здоровья детей включала сбор анамнеза, анализ медицинской документации и результатов обследования, которое проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи новорожденным в ОРИТН. В работе анализировались клинические, функциональные и биохимические методы исследования: общий анализ мочи, биохимический анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, кислотно-основное состояние крови, данные ультразвукового исследования (УЗИ) почек с оценкой морфометрических характеристик и измерением кровотока, данные эхокардиографии, нейросонографии в начале госпитализации и в завершении нахождения ребенка в условиях стационара.

Диагностику острого повреждения почек у новорожденных осуществляли в динамике трехкратно: на 3–5, 10–14 и 18–21-й дни жизни. В эти дни опреде-

ляли уровень креатинина и мочевины в крови, креатинина в моче. Кроме этого, оценивали показатели суточного и почасового диуреза (мл/кг/ч). Величину диуреза определяли путем прямого измерения объема мочи в течение 1 ч и в течение суток.

Функциональное состояние почек оценивалось на основании данных определения в плазме и в моче концентрации креатинина. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по модифицированной формуле Шварца:

СКФ (мл/мин/1,73 м²) = 0,45 · длина тела в см / креатинин плазмы в мг/дл.

Параллельно с общепринятыми методами оценки функции почек с помощью иммуноферментного анализа определяли в моче биомаркеры острого повреждения почек: НГАЛ, КИМ-1 и ИЛ-18. Исследования проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программ IBM SPSS Statistics 20 и Microsoft Office Excel 2007. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализов. Каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет соответствия ее распределения закону нормального распределения, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка (при числе обследуемых менее 60) и критерий Колмогорова–Смирнова (при числе обследуемых более 60). В случае подтвержденного нормального распределения совокупностей способом оценки статистической значимости различий между ними служил *t*-критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. В случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, для сравнения использовались методы непараметрического анализа с применением U-критерия Манна–Уитни. Когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера $p > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, значение $p < 0,05$ — об их наличии.

Результаты и обсуждение

Все дети родились доношенными на сроке 37–40 нед гестационного возраста. Средняя масса тела при рождении в основной группе составила 3430,58±36,38 г, длина — 53,79±0,3 см, в группе сравнения 3356,54±45,09 г и 52,69±0,26 см соответственно. Анализ распределения детей по полу и массе показал, что межгрупповые различия были статистически незначимы ($p > 0,05$). Всем детям основной группы оказывалась первичная и реанимационная

помощь в родильном зале с последующим переводом их в 1–2-е сутки жизни в ОРИТН и дальнейшим лечением в отделении патологии новорожденных.

Длительность госпитализации новорожденных из основной группы в ОРИТН в среднем составила 5,9±0,44 сут, в отделении патологии новорожденных (острая почечная недостаточность, последующий этап выхаживания) — 11,42±0,51 сут; новорожденные из 1-й подгруппы основной группы находились в условиях указанных отделений — 7,83±1,23 и 13,75±3,34 сут соответственно; новорожденные из 2-й подгруппы основной группы — 5,58±0,47 (3–30) и 11,04±0,3 (0–47) сут соответственно. Общая летальность в основной группе составила 2% ($n=2$), в подгруппах — 8% ($n=1$) и 1% ($n=1$) соответственно (разность статистически незначима). По данным патологоанатомического исследования, смерть новорожденных наступила в связи с синдромом полиорганной недостаточности.

С целью выявления факторов риска развития острого повреждения почек проведен анализ ante- и интранатального анамнеза обследуемых новорожденных. При оценке акушерско-гинекологического анамнеза матерей в 1-й подгруппе («острое повреждение почек +») было установлено, что основными отягощающими факторами были перенесенные во время беременности ОРВИ, хронические инфекции мочевых путей с обострением, угроза прерывания беременности, преждевременное отхождение околоплодных вод в родах.

У 75% новорожденных основной группы оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни была менее 5 баллов, причем все дети в 1-й подгруппе родились с оценкой по шкале Апгар менее 5 баллов, т.е. в асфиксии средней и тяжелой степени тяжести. У 83% детей основной группы в раннем неонатальном периоде отмечались проявления дыхательных нарушений, потребовавшие проведения респираторной поддержки; детям 1-й подгруппы статистически чаще, чем новорожденным 2-й подгруппы, требовалось проведение ИВЛ — в 100 и 79% случаев соответственно ($p_{1-2} < 0,001$). Длительность пребывания новорожденных основной группы на ИВЛ составляла от 2 до 30 сут, причем средняя длительность пребывания на ИВЛ новорожденных 1-й подгруппы была достоверно выше, чем у новорожденных 2-й подгруппы (4,67±0,55 и 3,44±0,51 сут соответственно).

Отечный синдром разной степени выраженности, являющийся клиническим признаком нарушений функций почек, был выявлен у всех 86 новорожденных основной группы. Статистически значимой разницы в проявлениях отека в двух подгруппах выявлено не было: пастозность лица наблюдалась в 100 и 97% случаев соответственно, отеки конечностей — в 58 и 53% соответственно, отеки туловища — в 50 и 35% соответственно, общая отечность — в 75 и 53% соответственно.

Мочевой синдром в виде протеинурии чаще встречался в 1-й подгруппе (67 и 41%, $p<0,01$). Поэтому новорожденные, имеющие такие проявления мочевого синдрома, должны быть включены в группу риска развития острого повреждения почек. Микрогематурия наблюдалась в 1-й подгруппе в 42% ($n=5$), во 2-й подгруппе — в 28% ($n=21$) случаях, различие статистически незначимо. Цилиндрурия в виде наличия зернистых цилиндров в общем анализе мочи статистически чаще встречалась во 2-й подгруппе, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи развития острого повреждения почек и наличия цилиндрурии.

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС наблюдалось у всех новорожденных основной группы. Причем церебральная ишемия 3-й степени тяжести статистически чаще встречалась в 1-й подгруппе (100%), чем во 2-й (57%; $p<0,01$), а церебральная ишемия 1–2-й степени чаще выявлялась во 2-й подгруппе (43%; $p<0,01$). Статистически значимой разницы в развитии анемии, неонатальной желтухи и неонатальной пневмонии в обеих подгруппах выявлено не было.

У новорожденных 1-й подгруппы диурез на первой неделе жизни был достоверно ниже, чем у детей 2-й подгруппы, но более 1 мл/кг/ч, т.е. превышал значение, рекомендованное для диагностики олигурии у доношенных новорожденных со 2–3-х сут. жизни. Поэтому такой параметр, как диурез ≤ 1 мл/кг/ч не может быть использован в диагностике острого повреждения почек у новорожденных в критических состояниях, постоянно находящихся на инфузионной терапии. При проведении статистического анализа установлено, что большую статистическую значимость ($p_{1-2}<0,001$) в диагностике острого повреждения почек имеет уровень диуреза $\leq 1,5$ мл/кг/ч (табл. 1).

Таблица 1. Показатели азотывывделительной функции почек, уровня диуреза и СКФ у новорожденных, находящихся в критическом состоянии

Параметр	1-я подгруппа, $n=12$	2-я подгруппа, $n=74$	p
Диурез, мл/кг/ч ($M\pm m$)			
1–3-й день жизни	$1,21\pm 0,1$	$2,7\pm 0,11$	$<0,001$
5–7-й день жизни	$4,0\pm 0,58$	$5,1\pm 0,18$	$<0,05$
10–14-й день жизни	$4,64\pm 0,4$	$4,6\pm 0,09$	$>0,05$
Диурез, абс. (%)			
$\leq 1,5$ мл/кг/ч	10 (83%)	10 (14%)	$<0,001$
$\leq 1,0$ мл/кг/ч	2 (17%)	1 (1%)	$>0,05$
Креатинин сыворотки, мг/дл ($M\pm m$)			
3–5-й день жизни	$1,78\pm 0,06$	$1,04\pm 0,02$	$<0,05$
10–14-й день жизни	$1,06\pm 0,09$	$0,81\pm 0,02$	$<0,05$
18–23-й день жизни	$1,02\pm 0,09$	$0,76\pm 0,07$	$<0,05$
Мочевина сыворотки, мг/дл ($M\pm m$)			
3–5-й день жизни	$30,53\pm 5,87$	$20,83\pm 0,73$	$<0,01$
10–14-й день жизни	$16,81\pm 2,51$	$18,84\pm 0,94$	$<0,05$
18–23-й день жизни	$14,74\pm 3,13$	$19,84\pm 2,55$	$<0,05$
СКФ, мл/мин/1,73м ² ($M\pm m$)			
3–5-й день жизни	$13,54\pm 0,46$	$24,04\pm 0,52$	$<0,001$
10–14-й день жизни	$24,13\pm 1,97$	$31,09\pm 0,68$	$<0,05$
18–23-й день жизни	$24,04\pm 2,21$	$29,73\pm 1,52$	$<0,05$

При анализе лабораторных данных было выявлено статистически значимое различие между подгруппами по уровню сывороточного креатинина — в 1-й подгруппе он был статистически значимо выше ($p<0,01$). У новорожденных этой подгруппы в течение всего периода наблюдения также были повышены показатели мочевины в крови ($p<0,05$). СКФ на 3–5-й и 10–14-й дни жизни у детей 1-й подгруппы была достоверно ниже ($p<0,001$).

При анализе электролитных и метаболических нарушений у доношенных новорожденных в критическом состоянии было установлено, что снижение парциального давления кислорода менее 50 мм. рт. ст. с одинаковой частотой встречалось в обеих подгруппах, также как не было статистически значимой разницы между подгруппами в частоте гиперкалиемии и гипокалиемии. Нарушение баланса натрия (гипернатриемия и гипонатриемия) статистически чаще встречалось у больных 2-й подгруппы ($p<0,05$). Мочевой синдром в виде протеинурии и микрогематурии чаще наблюдался в 1-й подгруппе ($p<0,01$).

При проведении эхокардиографии у детей 1-й подгруппы чаще, чем во 2-й подгруппе, выявлялись дефект межпредсердной перегородки (17% и 0 соответственно) и дополнительная хорда левого желудочка (75 и 34% соответственно). По данным нейросонографии, статистически чаще ($p<0,05$) у детей 1-й подгруппы в начале госпитализации встречались повышенная эхогенность мозгового вещества и внутрижелудочковые кровоизлияния разной степени выраженности, а в конце госпитализации реже отмечалась положительная динамика. При проведении УЗИ почек с доплерографией у детей 2-й подгруппы статистически чаще выявлялись повышение эхогенности паренхимы почек, снижение

Таблица 2. Значение стандартизированного уровня НГАЛ (в нг на 1 мг креатинина) в моче у новорожденных контрольной, основной групп, 1-й и 2-й подгрупп на 3–5-й, 10–14-й, 18–21-й дни жизни

Пациенты	День жизни		
	3–5-й	10–14-й	18–21-й
Контрольная группа (n=26)	29,79±3,62	31,7±3,06	24,72±2,96
Основная группа (n=86)	482,98±27,69	317,02±23,33	372,78±61,4
p	<0,01	<0,01	<0,01
1-я подгруппа (n=12)	872,11±52,64	556,62±80,33	542,15±102,92
2-я подгруппа (n=74)	419,88±24,18	278,17±21,07	273,98±66,86
p	<0,01	<0,01	<0,05

максимальной и минимальной скоростей кровотока в магистральных почечных артериях, а также некоторое статистически значимое повышение индекса резистентности и пульсационного индекса ($p<0,05$).

При анализе проведенной терапии было установлено, что новорожденные основной группы ежедневно получали различных лекарственных средств в среднем $16,5\pm0,3$. В целом, за весь период госпитализации больные дети получили лекарственных препаратов в среднем $25,6\pm1,8$, из них $2,9\pm0,4$ составляли антибактериальные средства, обладающие нефротоксическим действием (аминогликозиды, цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны и др.). Все дети основной группы получали цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон, сульперазон), в 55% случаев ($n=47$) – аминогликозиды (амикацин, гентамицин), в 1% ($n=1$) – гликопептиды (ванкомицин), в 7% ($n=6$) – карбапенемы (меронем, тиенем); диуретические препараты получали 57% ($n=49$) новорожденных. Препараты аминогликозидового ряда в 1-й подгруппе применялись статистически чаще, чем во 2-й подгруппе ($p<0,01$), также как диуретические средства, которые назначались новорожденным 1-й подгруппы чаще и более длительно, чем во 2-й подгруппе (в 83 и 53% случаев, в течение $4,6\pm1,34$ и $2,84\pm0,49$ дней соответственно). Следовательно, одним из факторов развития острого повреждения почек в ОРПН явилась терапия антибактериальными препаратами аминогликозидного ряда и назначение диуретиков курсом более 4,5 дней.

При исследовании уровня биомаркеров, заявленных в нашем исследовании, установлено, что на 3–5-й день жизни у новорожденных основной группы относительное значение НГАЛ в моче, стандартизированное путем перерасчета на 1 мг креатинина мочи, в 16 раз превышало значение данного параметра в контрольной группе (табл. 2). В последующие возрастные периоды уровень НГАЛ несколько снижался, но оставался выше, чем в группе контроля ($p<0,01$). В 1-й подгруппе относительное содержание в моче НГАЛ было достоверно выше (практически в 2 раза), чем во 2-й подгруппе, причем к 10-му дню жизни эти показатели снизились в 1,5 раза, но оставались на высоком уровне относительно группы контроля ($p<0,01$). Установлена прямая связь уровня НГАЛ в моче с содержанием креатинина в крови ($r=0,74$; $p<0,01$).

Исследование уровня КИМ-1 в моче доношенных новорожденных в критических состояниях показало, что на 3–5-й день жизни у новорожденных основной группы относительное значение этого показателя, стандартизированное путем перерасчета на 1 мг креатинина мочи, в 3 раза превышало его значение в контрольной группе (табл. 3). В последующие возрастные периоды показатель КИМ-1 в основной группе оставался практически на том же высоком уровне и к 18–21-му дню жизни был в 10 раз выше, чем в контрольной группе ($p<0,01$). В то время как в группе контроля этот параметр в указанные сроки снижался. В 1-й подгруппе относительное содержание в моче КИМ-1 было до-

Таблица 3. Значение стандартизированного уровня КИМ-1 (в нг на 1 мг креатинина) в моче у новорожденных контрольной, основной групп, 1-й и 2-й подгрупп на 3–5-й, 10–14-й, 18–21-й дни жизни

Пациенты	День жизни		
	3–5-й	10–14-й	18–21-й
Контрольная группа (n=26)	0,31±0,03	0,19±0,02	0,1±0,01
Основная группа (n=86)	0,9±0,09	0,7±0,07	0,97±0,19
p	<0,01	<0,01	<0,01
1-я подгруппа (n=12)	2,12±0,25	1,78±0,23	1,44±0,26
2-я подгруппа (n=74)	0,7±0,08	0,52±0,05	0,22±0,03
p	<0,01	<0,01	<0,05

стоверно выше в 3 раза, чем во 2-й подгруппе, причем к 18–21-му дню жизни разница увеличилась в 7 раз ($p<0,05$). На основании этих данных можно судить о том, что на протяжении наблюдаемого периода происходило прогрессирование нарушения функций почек у детей 1-й подгруппы, а у новорожденных 2-й подгруппы нарушения были транзиторными. Таким образом, определение в моче КИМ-1 можно рекомендовать для ранней, неинвазивной диагностики острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критическом состоянии.

Исследование уровня ИЛ-18 установило следующее: на 3–5-й день жизни у новорожденных основной группы относительное значение ИЛ-18 в моче, стандартизированное путем перерасчета на 1 мг креатинина мочи, в 8 раз превышало значение данного параметра в контрольной группе. В 1-й подгруппе относительное содержание ИЛ-18 было достоверно выше в 2 раза, чем во 2-й подгруппе, и в 13 раз выше, чем в группе контроля. Причем к 18–21-му дню жизни уровень оставался высоким с сохранением двукратной разности параметров со 2-й подгруппой и 22-кратной разности с группой контроля. Различия между группами оставались статистически значимыми (табл. 4).

Учитывая тот факт, что ИЛ-18 интенсивно выводится с мочой в основном при поражении почек, связанном в первую очередь с применением нефротоксичных препаратов, можно предположить, что главенствующая роль в этиологии острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях принадлежит агрессивному воздействию нефротоксичных агентов.

Заключение

По результатам проведенного исследования можно выделить следующие отягощающие факторы, способствующие развитию острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях: наличие тяжелой асфиксии с развитием церебральной ишемии 3-й степени тяжести (100%) и длительностью ИВЛ $\geq 4,5$ сут; угроза прерывания беременности (58%); острые инфекционные заболевания матери в период беременности (67%), нали-

чие хронического пиелонефрита у матери в анамнезе и его обострение во время беременности (42%).

При наблюдении за доношенными новорожденными в критическом состоянии можно выделить следующие ведущие клинические синдромы, характерные для пациентов с развившимся острым повреждением почек: перинатальное поражение ЦНС в форме мышечной гипотонии, церебральная ишемия 3-й степени тяжести, уровень почасового диуреза $\leq 1,5$ мл/кг/ч, гиперкреатининемия, низкие значения СКФ относительно возрастных норм, мочевого синдрома с выраженной протеинурией. При УЗИ у таких пациентов выявляется повышение эхогенности паренхимы почек, снижение максимальной и минимальной скорости кровотока в магистральных почечных артериях, повышение индекса резистентности и пульсационного индекса. Обнаруженные при проведении эхокардиографии дефект межпредсердной перегородки и дополнительная хорда левого желудочка, возможно, предрасполагают к развитию острого повреждения почек у новорожденных в критическом состоянии. Можно предположить, что в зоне риска также находятся доношенные новорожденные в критическом состоянии с выявленными при нейросонографии изменениями в виде повышенной эхогенности тканей мозга, внутрижелудочковых кровоизлияний различной степени выраженности, при отсутствии положительной динамики в течение двухнедельного наблюдения. В группу высокого риска развития острого повреждения почек необходимо относить доношенных новорожденных в критическом состоянии, получающих терапию антибактериальными препаратами аминогликозидового ряда и диуретическими средствами длительностью более 4,5 дней.

Определение в моче НГАЛ, ИЛ-18 и КИМ-1 следует рекомендовать к применению для ранней неинвазивной диагностики острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критическом состоянии. Уровень НГАЛ и КИМ-1 в моче необходимо оценивать как наиболее прогностически значимые маркеры неблагоприятного исхода, а уровень ИЛ-18 – как маркер агрессивного нефротоксического воздействия проводимой терапии.

Таблица 4. Значение стандартизированного уровня ИЛ-18 (в пг на 1 мг креатинина) в моче у новорожденных контрольной, основной групп, 1-й и 2-й подгрупп на 3–5-й, 10–14-й, 18–21-й дни жизни

Пациенты	День жизни		
	3–5-й	10–14-й	18–21-й
Контрольная группа ($n=26$)	65,7 $\pm$ 5,04	55,94 $\pm$ 3,41	32,85 $\pm$ 2,71
Основная группа ($n=86$)	494,08 $\pm$ 34,9	377,07 $\pm$ 29,05	532,21 $\pm$ 345,5
p	<0,01	<0,01	<0,05
1-я подгруппа ($n=12$)	945,55 $\pm$ 122,69	728,49 $\pm$ 113,85	748,64 $\pm$ 100,66
2-я подгруппа ($n=74$)	420,86 $\pm$ 28,02	320,08 $\pm$ 23,08	405,96 $\pm$ 97,88
p	<0,01	<0,01	<0,05

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володиной. М: ГЭОТАР-Медицина 2007; 848. (Neonatology. National leadership. N.N. Volodin (ed.). M: GEOTAR-Medicine 2007; 848.)
2. Папаян А.В., Стяжжина И.С. Неонатальная нефрология. Ст-Петербург: Питер 2002; 448. (Papaian A.V., Stjazhzhina I.S. Neonatal nephrology. St-Petersburg: Piter 2002; 448.)
3. Чугунова О.Л., Панова Л.Д. Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей. Рос вестн перинатол и педиат 2010; 55: 1: 12–20. (Chugunova O. L., Panova L.D. Risk factors and diagnosis of diseases of the urinary system in newborns. Ros vestn perinatol i pediat 2010; 55: 1: 12–20.)
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2006; 636. (Shabalov N.P. Neonatology: Tutorial. M: MEDpress-inform 2006; 636.)
5. Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А. и др. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными. Вестн соврем клин мед 2013; 6: 2: 79–86. (Daminova M.A., Safina A.I., Satrutdinov M.A. et al. Morphofunctional especially urinary tract in children born preterm and LBW. Vestn sovrem klin med 2013; 6: 2: 79–86.)
6. Mussap M., Degrandi R., Fravega M. et al. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23: 3: 70–72.
7. Askenazi D., Ambalavanan N., Goldstein S.L. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? Pediatr Nephrol 2009; 24: 265–274.
8. Чугунова О.Л., Макулова А.И., Лифшиц В.И. и др. Диагностика и лечение почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Педиатрия 2007; 86: 6: 7. (Chugunova O.L., Makulova A.I., Lifshic V.I. et al. Diagnosis and treatment of renal failure in neonates and young infants. Pediatrija 2007; 86: 6: 7.)
9. Сафина А.И., Даминова М.А. Острая почечная недостаточность у новорожденных. Практ мед 2011; 5: 53: 43–50. (Safina A.I., Daminova M.A. Acute renal failure in the newborn. Prakt med 2011; 5: 53: 43–50.)
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements 2012; 2: 1: 126.
11. Perlman J.M., Tack E.D., Martin T. et al. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. Am J Dis Child 1989; 143: 617–620.
12. Andreoli S.P. Acute renal failure in the newborn. Semin Perinatol 2004; 28: 2: 112–123.
13. Durkan A.M., Alexander R.T. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. J Pediat 2011; 158: 29–33.
14. Jetton J.G., Askenazi D.J. Update on acute kidney injury in the neonate. Curr Opin Pediat 2012; 24: 191–196.
15. Karlowicz M.G., Adelman R.D. Acute renal failure in the neonate. Clin Perinatol 1992; 19: 1: 139–158.
16. Kashani K., Al-Khafaji A., Ardiles T. et al. Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia. Ann Trop Pediat 2011; 31: 129–134.
17. Plotz F.B., Bouma A.B., van Wijk J.A., et al. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. Intensive Care Med 2008; 34: 1713–1717.
18. Goldstein S.L. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. Blood Purif 2012; 33: 131–137.
19. Mishra J., Mori K., Ma Q. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. Am J Nephrol 2004; 24: 3: 307–315.
20. Willis F., Summers J., Minutillo C. et al. Indices of renal tubular function in perinatal asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1997; 77: 57–60.
21. Gupta B.D., Sharma P., Bagla J. et al. Renal failure in asphyxiated neonates. Indian Pediat 2005; 42: 9: 928–934.
22. Sweetman D.U., Molloy E.J. Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy. Eur J Pediat 2013; 172: 305–316.
23. Mathur N.B., Agarwal H.S., Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. Indian J Pediat 2006; 73: 499–502.
24. Mortazavi F., Hosseini S., Sakha N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute kidney injury in neonatal period. Iran J Kidney Dis 2009; 3: 136–140.
25. Karlowicz M.G., Adelman R.D. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. Pediatr Nephrol 1995; 9: 6: 718–722.
26. Perlman J.M., Tack E.D. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: relationship to neurologic outcome. J Pediat 1988; 113: 875–879.
27. Сафина А.И., Даминова М.А. Диагностическое значение определения уровня липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у новорожденных в критических состояниях. Педиатрия 2012; 91: 6: 41–44. (Safina A. I., Daminova M. A. Diagnostic value of determination of the level of lipocalin-2, neutrophil gelatinase-associated, in the urine of newborns in critical condition. Pediatrija 2012; 91: 6: 41–44.)
28. Hoseini R., Otukesh H., Rahimzadeh N. et al. Glomerular function in neonate. Iran J Kidney Dis 2012; 6: 3: 166–172.
29. Ricci Z., Ronco C. Neonatal RIFLE. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 9: 2211–2214.
30. Даминова М.А., Сафина А.И., Хамзина Г.А. Новое в классификации и диагностике острого повреждения почек у новорожденных. Вестн соврем клин мед 2013; 6: 6: 62–70. (Daminova M.A., Safina A.I., Hamzina G.A. New in the classification and diagnosis of acute kidney injury in neonates. Vestn sovrem klin med 2013; 6: 6: 62–70.)
31. Zappitelli M. Preoperative prediction of acute kidney injury from clinical scores to biomarkers. Pediatr Nephrol 2013; 28: 8: 1173–1182.
32. Parikh C.R., Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. Crit Care Med 2008; 36: 4: 159–165.
33. Sarafidis K., Tsepkenzi E., Agakidou E. et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. Pediatr Nephrol 2012; 27: 9: 1575–1582.

Поступила 30.06.15

Содержание микроэлементов (цинк, хром, стронций) в эритроцитах и плазме крови недоношенных новорожденных и их матерей

В.В. Софронов, А.В. Волошин, Е.В. Маврина, Р.Р. Вафина

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»; ГБОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; ГБУЗ «Детская городская больница №1», Казань

Levels of trace elements (zinc, chromium, strontium) in the red blood cells and plasma of premature infants and their mothers

V.V. Sofronov, A.V. Voloshin, E.V. Mavrina, R.R. Vafina

Kazan State Medical University; Kazan (Volga) Federal University; City Children's Hospital One, Kazan

Представлены результаты исследования цинка, хрома, стронция в эритроцитах и плазме венозной крови у 134 новорожденных различного гестационного возраста и их матерей. Результаты свидетельствуют о нарушении трансмембранного и трансплацентарного транспорта цинка у недоношенных новорожденных и их матерей.

Ключевые слова: новорожденные, матери, микроэлементы, цинк, хром, стронций, плазма, эритроциты.

The article presents the results of a study of the levels of zinc, chromium, and strontium in the venous red blood cells and plasma of 134 newborn infants at different gestational ages and in those of their mothers. The results suggest that transmembrane and transplacental zinc transport is impaired in premature infants and their mothers.

Key words: newborn infants, mothers, trace elements, zinc, chromium, strontium, plasma, red blood cells.

Достижения медицинской микроэlementологии свидетельствуют о значительной роли сбалансированного обеспечения тканей организма микроэлементами в поддержании нормального гомеостаза [1, 2]. Показано, что под влиянием патологических состояний во время беременности и преждевременных родов у новорожденных нарушается гомеостаз микроэлементов [3]. Основной причиной этого считают функциональные и морфологические изменения в плаценте, происходящие при заболеваниях женщин во время беременности [4], что является одной из причин невынашивания беременности. Комплексные исследования содержания микроэлементов в эритроцитах и сыворотке крови единичны [5, 6].

Целью настоящего исследования явилось количественное определение цинка (Zn), хрома (Cr), стронция (Sr) в эритроцитах и плазме венозной крови новорожденных разного гестационного возраста и их матерей. Выбор микроэлементов был обусловлен следующими обстоятельствами.

Цинк является составной частью карбонатдегидрогеназы. К настоящему времени установлено около 200 цинксодержащих ферментов, участвующих в различных метаболических процессах, включая синтез и распад углеводов, жиров, белков и нуклеиновых кислот. Цинксодержащие ферменты относятся ко всем шести известным классам ферментов.

Соединения трехвалентного хрома оказывают выраженное мутагенное действие на незащищенный генетический аппарат клетки. Трехвалентный хром появляется в ядре при длительном воздействии на организм низких концентраций шестивалентного хрома, легко проникающего через клеточные мембраны и восстанавливающегося до трехвалентного состояния. Шестивалентный хром проникает через плацентарный барьер, может откладываться в органах и тканях плода.

Стронций содержится во всех органах и тканях, оказывает влияние на процессы костеобразования, активность ферментов каталазы, карбоангидразы и щелочной фосфатазы. Кроме того, ионы стронция настолько близки по характеристикам к ионам кальция, что включаются в обмен вместе с ним, но, обладая большей интенсивностью метаболизма и значительно различаясь по размеру, постепенно нарушают функционирование кальцийзависимых обменных процессов.

Характеристика обследованных и методы исследования

Обследованы 134 пары новорожденный—мать с различными сроками гестации при рождении:

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:206–209

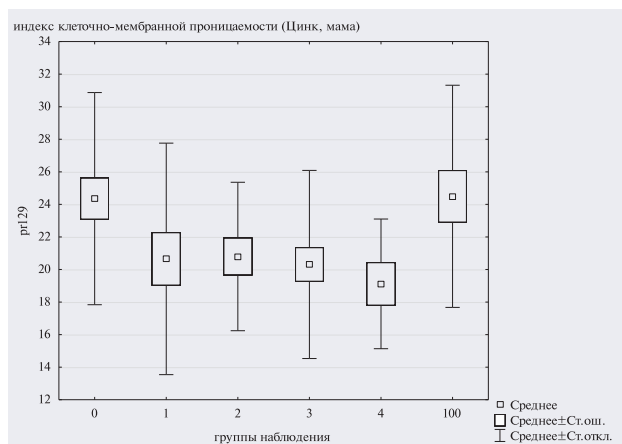
Адрес для корреспонденции: Софронов Валерий Викторович — д.м.н., проф. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета

Волошин Александр Викторович — доц. каф. общей физики Института физики Казанского (Приволжского) Федерального университета;

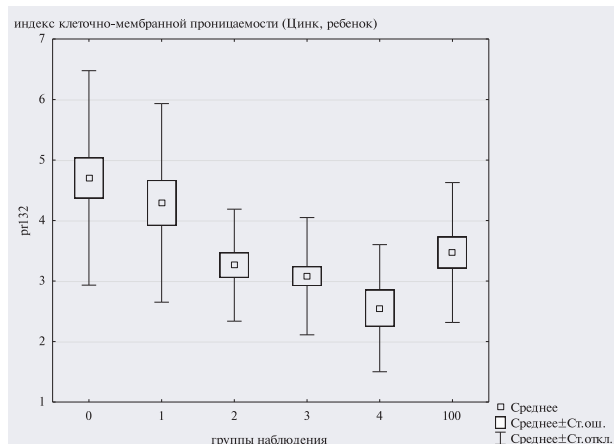
420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 35

Маврина Елена Васильевна — врач отделения патологии новорожденных Детской городской больницы №1

Вафина Раушанья Равиловна — врач-лаборант той же больницы
420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125А



а



б

Рис. 1. Индексы мембранной проницаемости эритроцитов для цинка у матерей (а) и недоношенных новорожденных (б).

39–40 нед – 27 пар (группа наблюдения 0), 37–38 нед – 19 (группа наблюдения 1), 35–36 нед – 20 (группа наблюдения 2), 32–34 нед – 36 (группа наблюдения 3), 31–26 нед – 12 (группа наблюдения 4). Контрольную группу составили 20 условно здоровых новорожденных и их матери.

Определение микроэлементов проводилось методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой (ИСП-МС) [7] в лаборатории кафедры общей физики Института физики Казанского (Приволжского) федерального университета; вычислялся также индекс мембранной проницаемости эритроцита, плацентарный коэффициент. Результаты исследования подвергнуты статистической компьютерной обработке с использованием программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Концентрация цинка в эритроцитах и сыворотке крови новорожденных разного гестационного возраста и их матерей представлена в табл. 1. Обращает на себя внимание содержание цинка в эритроцитах и плазме крови недоношенных детей и их матерей: наблюдалось увеличение содержания цинка у матерей при невынашивании беременности, уменьшение данного микроэлемента в эритроцитах недоношенных детей. У этой категории детей и матерей выявлены очень высокие индексы мембранной проницаемости эритроцитов, которые, однако, ниже данного показателя в контрольной группе. Индекс плацентарной проницаемости цинка во всех группах наблюдения был значительно ниже по сравнению с группой контроля (рис. 1, 2).

В табл. 2 представлены результаты исследования содержания хрома в эритроцитах и плазме крови недоношенных детей и их матерей. Содержание хрома в исследуемых субстратах в группах наблюдения незначительно отличалось от показателей контрольной группы, индексы мембранной проницаемости

эритроцитов также колебались в пределах статистической погрешности, за исключением индекса плацентарной проницаемости при недоношенности менее – 32 нед гестации.

В табл. 3 отражены результаты исследования содержания стронция в исследуемых субстратах. Выявлена тенденция снижения содержания стронция в сыворотке крови матерей у детей с гестационным возрастом менее 32 нед. Показатели индексов мембранной проницаемости эритроцитов и плацентарной проницаемости в группах наблюдения мало чем отличались от таковых в группе контроля.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о нарушении транспорта цинка через мембрану эритроцита у недоношенных детей и их матерей. Выявленные изменения трансплацентарного транспорта данного микроэлемента у недоношенных новорожденных по сравнению с группой контроля можно рассматривать как одно из патогенетических звеньев патологических процессов, завершающихся рождением недоношенных детей.

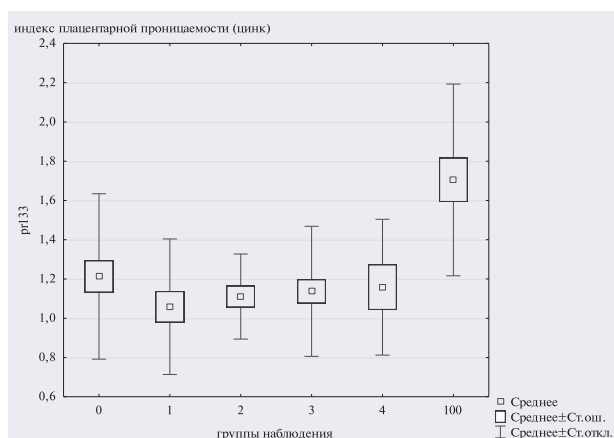


Рис. 2. Индекс плацентарной проницаемости для цинка у обследованных пар новорожденный–мать.

Таблица 1. Содержание цинка в эритроцитах и плазме крови новорожденных и их матерей

Группа наблюдения	Матери						Новорожденные						Индекс плацентарной проницаемости								
	плазма крови, мкг/л			эритроциты, мкг/л			индекс клеточно- мембранной проницаемости			плазма крови, мкг/л			эритроциты, мкг/л			индекс клеточно- мембранной проницаемости					
	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ			
0	395,05	27	109,48	9576,86	26	3401,22	24,35	26	6,52	474,75	28	216,51	2073,17	28	882,63	4,70	28	1,77	1,21	27	0,42
1	384,64	19	138,97	7629,01	19	3435,48	20,65	19	7,11	425,91	19	176,58	1867,79	19	1284,22	4,29	19	1,64	1,06	19	0,35
2	423,55	16	96,80	8622,11	16	2108,49	20,80	16	4,56	455,63	20	105,86	1447,89	20	349,74	3,26	20	0,93	1,11	16	0,22
3	481,59	30	158,34	9396,98	30	2796,30	20,31	30	5,78	531,01	36	162,98	1563,53	36	464,59	3,08	36	0,97	1,14	30	0,33
4	589,42	9	226,48	10622,49	9	2620,69	19,12	9	3,98	681,60	12	267,01	1593,50	12	446,40	2,55	12	1,05	1,16	9	0,35
Контроль	351,44	19	136,71	8333,11	18	2716,95	24,49	18	6,82	580,72	20	204,14	1888,23	20	594,82	3,47	20	1,16	1,70	19	0,49

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: n – число обследованных.

Таблица 2. Содержание хрома в эритроцитах и плазме крови новорожденных и их матерей

Группа наблюдения	Матери						Новорожденные						Индекс клеточно- мембранной проницаемости						Индекс плацентарной проницаемости					
	плазма крови, мкг/л			эритроциты, мкг/л			индекс клеточно- мембранной проницаемости			плазма крови, мкг/л			эритроциты, мкг/л			индекс клеточно- мембранной проницаемости			индекс плацентарной проницаемости					
	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ			
0	304,62	26	195,68	720,43	25	505,51	2,40	25	0,97	314,10	28	362,55	636,95	28	458,06	2,64	28	1,01	1,22	27	1,84			
1	183,65	17	129,56	360,87	17	255,85	2,11	17	0,66	158,07	19	94,23	428,29	19	250,27	2,92	19	0,97	0,80	19	0,28			
2	165,59	16	108,96	413,68	16	345,95	2,61	16	1,28	239,95	20	315,88	460,55	20	349,81	2,49	20	0,89	1,93	16	3,49			
3	178,88	30	121,82	464,42	30	357,68	2,68	30	0,95	150,07	36	84,18	429,34	36	300,13	2,92	36	1,02	0,96	30	0,36			
4	167,73	9	171,19	459,22	9	487,46	2,67	9	0,64	218,31	12	175,96	551,31	12	379,70	2,71	12	0,80	1,09	9	0,31			
Контроль	183,39	19	282,67	307,56	18	103,27	2,57	18	1,32	178,80	20	149,40	486,93	20	580,41	2,63	20	0,79	1,42	19	0,74			

Таблица 3. Содержание стронция в эритроцитах и плазме крови новорожденных и их матерей

Группа наблюдений	Матери						Новорожденные						Индекс плацентарной проницаемости								
	плазма крови, мкг/л			эритроциты, мкг/л			индекс клеточно-мембранной проницаемости			плазма крови, мкг/л			эритроциты, мкг/л			индекс клеточно-мембранной проницаемости			Индекс плацентарной проницаемости		
	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ	M	n	±σ
0	64,36	27	33,53	6,34	26	5,25	0,10	25	0,07	53,85	28	31,43	6,07	28	6,59	0,12	28	0,13	0,89	27	0,38
1	56,39	19	38,13	10,27	19	19,56	0,27	19	0,68	45,95	19	24,99	4,29	19	4,76	0,10	19	0,09	0,94	19	0,47
2	56,55	16	24,08	5,23	16	4,43	0,09	16	0,06	44,67	20	17,18	4,54	20	4,31	0,10	20	0,07	0,84	16	0,28
3	49,25	30	17,42	4,70	30	3,40	0,10	30	0,09	40,03	36	12,13	4,94	36	4,21	0,13	36	0,09	0,84	30	0,22
4	44,41	9	12,56	5,71	9	4,30	0,13	9	0,08	47,22	12	28,66	9,07	12	8,62	0,20	12	0,15	0,91	9	0,22
Контроль	56,16	19	17,98	5,22	18	2,44	0,10	18	0,05	46,80	20	17,07	6,69	20	4,99	0,15	20	0,13	0,85	19	0,21

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Микроэлементозы человека. М: Медицина 1991; 496. (Avcyn A.P., Zhavoronkov A.A. Human microelementoses. Moscow: Medicina 1991; 496.)
2. Kumar K.S., Kumar A., Prakash S. et al. Role of cell selenium in recurrent pregnancy loss. J Obstet Gynecol 2002; 22: 181–183.
3. Kaler S.G., Holmes C.S., Goldstein D.S. et al. Neonatal Diagnosis and Treatment of Menkes Disease. N Engl J Med 2008; 358: 6: 605–614.
4. Таболин В.А., Володин Н.Н., Карачунский А.И. Формирование здоровья и профилактика его нарушений у детей. М 1986; 32–28. (Tabolin V.A., Volodin N.N., Karačunskiy A.I. Formation of health and prevention of disorders in children. М 1986; 32–38.)
5. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.Н., Симакова Н.В. Морфология эритроцитов и показатели перекисного окисления липидов в плазме новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности. Педиатрия 2012; 91: 1: 25–31. (Serebriakova E.N., Volosnikov D.N., Simakova N.V. Morphology of erythrocytes and lipid peroxidation in plasma of newborn infants with the syndrome of multiple organ failure. PEDIATRIA 2012; 91: 1: 25–31.)
6. Семенов А.С., Скальный А.В. Иммунологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения головного мозга. Ст-Петербург: Наука 2009; 131–186. (Semyonov A.S., Skalniy A.V. Immunological and pathobiochemical aspects of pathogenesis of perinatal brain lesions. St-Petersburg: Science 2009; 131–186.)
7. Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах масс-спектрометрией с индуктивно связанной аргонной плазмой (ИСП-МС). Методические рекомендации. М 2003; 17. (The technique of determination of microelements in the diagnosed biosubstrates by mass spectrometry inductively linked via argon plasma (ICP-MS). Guidelines. Moscow 2003; 17.)

Поступила 30.06.15

Ассоциация полиморфизмов генов *TRPV6*, *CLDN16*, *SLC26A6* с риском развития нефролитиаза, нефрокальциноза при гиперкальциурии у детей

С. В. Мальцев, Т. В. Михайлова, О. А. Кравцова, З. Р. Нуриева

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Association of *TRPV6*, *CLDN16*, and *SLC26A6* gene polymorphisms with the risk of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children with hypercalciuria

S.V. Maltsev, T.V. Mikhailova, O.A. Kravtsova, Z.R. Nurieva

Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; Kazan (Volga) Federal University

Проведено клинико-лабораторное обследование 56 детей в возрасте от 1 года до 16 лет, у 22 из них диагностирован нефрокальциноз, у 11 — нефролитиаз на фоне гиперкальциурии, у 23 наблюдалась гиперкальциурия без образования конкрементов и кальцинатов в органах мочевой системы. Исследованы ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs4987682 *Thr681Met*, rs4987667 *Val378Met*, rs4987657 *Cys157Arg* гена кальциевого ваниллоидного мембранного канала *TRPV6*, rs104893723 *Gly198Asp* гена белка плотных межклеточных контактов *CLDN16*, rs13324142 *Val185Met* гена анионного транспортера *SLC26A6* с развитием гиперкальциурии, нефролитиаза и нефрокальциноза у детей. С риском развития нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией ассоциирован полиморфизм гена *TRPV6*. Предрасполагающими являлись гомозиготный генотип по Т-аллелю (ТТ) полиморфизма rs4987682 *C2042T Thr681Met* гена *TRPV6* и генотип АА полиморфизма rs4987667 *G1132A Val378Met* гена *TRPV6*. При исследовании минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией остеопения наблюдалась в 45% случаях, что повышало риск развития переломов.

Ключевые слова: дети, гиперкальциурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, полиморфизм генов *TRPV6*, *CLDN16*, *SLC26A6*.

Clinical and laboratory examinations were made in 56 children aged 1 to 16 years; out of them, 22 children were diagnosed as having nephrocalcinosis, 11 had nephrolithiasis in the presence of hypercalciuria, and 23 were found to have hypercalciuria without concretions and calcifications being formed in the urinary organs. The associations of single-nucleotide polymorphisms rs4987682 *Thr681Met*, rs4987667 *Val378Met*, rs4987657 *Cys157Arg* of a gene calcium vanilloideae membrane channel *TRPV6*, rs104893723 *Gly198Asp* of a gene protein of dense intercellular contacts *CLDN16*, rs13324142 *Val185Met* of a gene anion transporter *SLC26A6* with the development of hypercalciuria, nephrolithiasis, and nephrocalcinosis were studied in children. *TRPV6* gene polymorphism was associated with the risk of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children with hypercalciuria. The predisposing factors were a homozygous genotype for the T-allele (TT) polymorphism rs4987682 *C2042T Thr681Met* *TRPV6* gene and genotype AA polymorphism rs4987667 *G1132A Val378Met* *TRPV6* gene. Examination of bone mineral density in children with hypercalciuria revealed osteopenia in 45% of the cases, which increased the risk of fractures.

Key words: children, hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, *TRPV6*, *CLDN16*, and *SLC26A6* gene polymorphisms.

Уролитиаз и нефрокальциноз служат проявлением гетерогенной группы заболеваний и представляют собой одну из актуальных проблем современной нефрологии в связи с большой распространенностью, тяжестью клинических проявлений, склонностью к рецидивированию и снижением функций почек. Значение генетических факторов в возникновении мочекаменной болезни подтверждено многочисленными исследованиями [1–6]. У 65% больных с кальциевым нефролитиазом и у

70% пациентов с гиперкальциурией наследственность отягощена по мочекаменной болезни [6].

Гиперкальциурия, гипероксалурия и гипоцитратурия считаются наиболее важными факторами риска мочекаменной болезни. Из всех нарушений состава мочи чаще всего при мочекаменной болезни отмечается гиперкальциурия, она наблюдается у 40–50% больных, при образовании кальциевых конкрементов — в 50–70% случаев. Преобладание кальциевых камней подтверждено как в отдельных наблюдениях, так и в широких клинических испытаниях. Среди кальциевых камней 85–90% приходится на оксалатно-кальциевые, 1–10% — на фосфатно-кальциевые и 5% на оксалат или фосфат кальция в сочетании с мочевой кислотой [2, 6].

Идиопатической (первичной) гиперкальциурией принято считать повышенную экскрецию кальция с мочой на фоне нормокальциемии при отсутствии видимых причин. Предполагается гетерогенность наследования и многофакторность развития идиопатической гиперкальциурии. В качестве этиологических и патогенетических факторов рассматриваются нару-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:210–215

Адрес для корреспонденции: Мальцев Станислав Викторович — д.м.н., проф., чл.-корр. Академии наук Республики Татарстан 420111 Казань, ул. Баумана, д. 20

Михайлова Татьяна Владимировна — к.м.н., доц. каф. педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Кравцова Ольга Александровна — к.м.н., доц. каф. биохимии Казанского (Приволжского) федерального университета

Нуриева Зухра Рафилевна — н.с. той же каф.

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

шения метаболизма витамина D, изменение чувствительности рецепторов к кальцитриолу [1, 7, 8], мутации гена кальциевого рецептора, приводящие к активации рецепторного белка [3, 9, 10], нарушение процессов реабсорбции кальция в каналах почек [11–15].

Установлено, что одной из причин ренальной гиперкальциурии является нарушение парацеллюлярной реабсорбции кальция в толстом восходящем отделе петли Генле, обусловленное мутацией гена клаудина-16 (*CLDN16*). Клаудин-16 — белок плотных межклеточных контактов, играет важнейшую роль в регулировании парацеллюлярной барьерной проницаемости для ионов кальция и магния. Этот белок находится в основном в почках, в частности в толстой восходящей ветви петли Генле. Ген *CLDN16* локализован на хромосоме 3q28, состоит из 5 экзонов, кодирует белок из 305 аминокислотных остатков размером 33 836 Д. Обнаружен ряд мутаций гена *CLDN16* (*TYR277TER*, *THR303ARG*, *LYS275TER*, *LEU151PRO*, *LEU145PRO*, *LEU151TRP*, *GLY191ARG*, *LEU151PHE*, *GLY198ASP*, *MET71ARG*, *LEU167PRO*, *PHE232CYS*, *GLY233ASP*, *SER235PHE* и др.), которые приводят к нарушению функции данного белка [11, 12, 14, 15]. У лиц, гомозиготных по данным мутациям, развивается семейная гипомagneзиемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором отмечаются выраженная гиперкальциурия, нефрокальциноз, нефролитиаз, полиурия и полидипсия, прогрессирующее снижение функций почек. При гетерозиготном наследовании мутаций гена *CLDN16* имеется повышенный риск развития мочекаменной болезни [14]. Мутации в разных сайтах гена *CLDN16* могут привести к определенным фенотипам с разной тяжестью клинических проявлений и различием в прогнозе. Так, при идиопатической гиперкальциурии повышена частота гомозиготных лиц по миссенс-мутации *THR303ARG* в гене *CLDN16* [12, 14].

Установлено наличие полиморфизма rs219780 гена *CLDN14*, ассоциированного с развитием мочекаменной болезни и снижением минеральной плотности костной ткани в области позвоночника и бедра, что повышает риск переломов [13, 15]. Снижение средней минеральной плотности костной ткани на 5–15% у больных мочекаменной болезнью с гиперкальциурией по сравнению с пациентами без гиперкальциурии отмечалось и другими авторами. Причем потеря костной ткани увеличивалась, если пациенты находились на диете с ограничением кальция [18, 19].

В настоящее время известно, что одной из причин гиперкальциурии является уменьшение реабсорбции кальция через почечные апикальные кальциевые каналы *TRPV5* и *TRPV6*. Катионные каналы *TRPV5* и *TRPV6* служат кальциевыми селективными ванилоидными мембранными каналами, которые обеспечивают строго дозированное поступление кальция

и участвуют в реабсорбции ионов кальция в дистальных каналах почек, тонкой кишке и плаценте. Известно, что белки *TRPV5* и *TRPV6* состоят примерно из 730 аминокислот, имеют 6 трансмембранных сегментов и длинные цитоплазматические N- и C-хвосты. Каналы имеют тетрамерную стехиометрию, кроме того, обнаружено, что они способны формировать гетеротетрамерные комплексы, включающие субъединицы обоих каналов *TRPV5* и *TRPV6*. Ген *TRPV6* находится в 7 хромосоме в позиции 34 и состоит из 15 экзонов и 14 интронов. Ионные каналы *TRPV6* и *TRPV5* являются одним из основных регуляторов гомеостаза кальция. В настоящее время установлена потенциальная связь каналов *TRPV5* и *TRPV6* с различными заболеваниями, в том числе и мочекаменной болезнью [20–22].

Предполагается, что генетические механизмы, контролирующие всасывание оксалатов в кишечнике лежат в основе идиопатической гипероксалурии и оксалатного уролитиаза. Существует предположение, что анионный транспортер *SLC26A6* играет важную роль в кишечной абсорбции оксалата, тем самым регулирует концентрацию оксалата в сыворотке крови, препятствуя гипероксалурии и образованию камней оксалата кальция в почках. Ген анионного транспортера *SLC26A6* находится на хромосоме 3p21.3, кодирует белок, состоящий из 738 аминокислот, и в основном экспрессируется в почках, кишечнике и поджелудочной железе. Исследования показали, что у мутантных мышей, лишенных *SLC26A6*, повышена частота образования оксалатных камней в почках. Патологическим механизмом этих нарушений служит гиперабсорбция оксалата в кишечнике. Предполагается, что мутация гена анионного транспортера *SLC26A6* вносит вклад в развитие мочекаменной болезни [4, 23].

Выявление риска, ранняя диагностика различных форм уролитиаза и нефрокальциноза на основе генетического тестирования имеют несомненное практическое значение для предупреждения заболевания, развития вторичных осложнений с нарушением функций почек у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное обследование 56 детей (25 девочек и 31 мальчик) в возрасте от 1 года до 16 лет, у 22 из них диагностирован нефрокальциноз, у 11 — нефролитиаз на фоне гиперкальциурии, у 23 наблюдалась гиперкальциурия без образования конкрементов и кальцинатов в органах мочевой системы. Контрольную группу составили 57 практически здоровых детей (30 девочек и 27 мальчиков) того же возраста. Из основной группы были исключены больные с вторичной гиперкальциурией, наследственными заболеваниями обмена веществ и наследственными тубулопатиями.

Проведен анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs4987667 *G1132A Val 378Met* гена

TRPV6, rs4987682 C2042T Thr681Met гена TRPV6, rs4987657 T469C Cys157Arg гена TRPV6 с развитием гиперкальциурии, уролитиаза и нефрокальциноза у детей. Также проведен анализ ассоциации полиморфизма rs104893723 G593A Gly198Asp гена CLDN16 и полиморфизма rs13324142 G616A Val185Met гена SLC26A6 с риском развития заболевания у 33 детей с уролитиазом и нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии, 16 детей с гиперкальциурией и 57 детей контрольной группы.

Генотипирование по полиморфному локусу осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием аллельспецифичных праймеров. Праймеры подбирались с помощью компьютерной программы WASP[<http://bioinfo.biotech.or.th/WASP>].

Для исследования минеральной плотности кости использовали метод количественной ультразвуковой сонометрии прибором Omnisense-7000 в двух точках — лучевой и большеберцовой кости и метод рентгеновской денситометрии (DEXA) прибором DTX-200, зона исследования — дистальный отдел предплечья. Уровень костного метаболизма оценивался по активности маркеров костеобразования и костной резорбции крови: общей щелочной фосфатазы, ее костного изофермента и тартратрезистентной кислой фосфатазы. С целью исключения вторичной гиперкальциурии определялся уровень паратгормона в крови, кислотно-щелочное состояние крови. Характер дизметаболических нарушений уточнялся по характеру кристаллурии, почечному клиренсу и экскреции кальция, фосфатов, калия, натрия, суточной экскреции оксалатов и мочевой кислоты, аммиака, титруемой кислотности мочи, уровню урикемии. Определение биохимических параметров проводилось на биохимическом анализаторе Beckman Coulter Synchron CX 5 PRO.

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программного обес-

печения MS Excel 2010. Для описания данных использовали построение доверительных интервалов для истинных долей на основании биномиального распределения. Для нахождения верхних и нижних границ интервала использовали график 95% доверительных интервалов для долей. Доверительные интервалы использовали в качестве критериев значимости для сравнения частот аллелей и генотипов ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На основании данных анамнеза наследственная отягощенность по уролитиазу выявлена у 18 (54,5%) детей с нефролитиазом, нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии.

Средний уровень экскреции ($p < 0,001$), клиренса ($p < 0,01$) и экскретируемой фракции ($p < 0,05$) кальция был достоверно выше у детей с гиперкальциурией по сравнению с контрольной группой, при нормальной концентрации кальция в крови (табл. 1). В группе больных детей суточная экскреция оксалатов с мочой была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Исследование функциональных проб почек не выявило нарушения фильтрационной и концентрационной функций у детей с нефрокальцинозом и нефролитиазом. Суточная экскреция аммиака, титруемая кислотность мочи были достоверно выше у детей с гиперкальциурией по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

При исследовании минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией остеопения наблюдалась у 25 (45%) детей: у 16 (52%) мальчиков и 9 (36%) девочек, причем у 9 (16%) пациентов она была выраженной. У больных с остеопенией обнаружено повышенное содержание в крови биохимических маркеров усиленного метаболизма костной ткани — щелочной фосфатазы, ее костного изофермента и тартратрезистентной кислой фосфатазы. При выраженной остео-

Таблица 1. Показатели метаболических процессов у детей с гиперкальциурией ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа	Контроль	<i>p</i>
Кальций крови, мг%	9,38±0,14	9,5±0,09	
Кальций мочи, мг/кг/сут	4,05±0,35	0,89±0,08	<0,001
Клиренс кальция, мл/мин·1,73 м ²	0,8±0,07	0,34±0,03	<0,01
Экскретируемая фракция кальция, %	0,6±0,08	0,33±0,03	<0,05
Фосфор крови, мг%	4,92±0,19	4,0±0,08	
Фосфор мочи, мг/кг/сут	9,44±0,76	7,39±0,64	<0,01
Клиренс фосфора, мл/мин·1,73 м ²	9,9±0,55	6,37±0,44	<0,05
Экскретируемая фракция фосфора, %	7,4±0,69	6,14±0,44	
Мочевая кислота крови, ммоль/л	0,26±0,01	0,25±0,01	
Щавелевая кислота мочи, мкмоль/сут	233,1±56,5	130,8±8,9	<0,01
Аммиак мочи, ммоль/сут	50,8±4,5	35,8±2,12	<0,01
Титруемая кислотность мочи, ммоль/сут	53,3±3,53	48,25±1,89	

пении маркеры ремоделирования кости имели самые высокие значения (табл. 2).

Наиболее негативными последствиями дефицита минеральной плотности кости являются переломы. Переломы костей в анамнезе имели 3 (33%) детей с выраженной остеопенией, 5 (31%) — с умеренной остеопенией и 7 (22%) — без остеопении. Однако у пациентов с остеопенией двух- и трехкратные переломы наблюдались в 3 раза чаще, чем у детей группы сравнения, — у 5 (20%) и 2 (6,5%) соответственно.

Проведенный анализ ассоциации полиморфных маркеров С/Т в положении 2042 *Thr681Met* гена *TRPV6* с развитием гиперкальциурии, уролитиаза и нефрокальциноза у детей выявил увеличение частоты встречаемости гомозиготного генотипа по Т-аллелю (ТТ-генотипа) в группе детей с гиперкальциурией

по сравнению с группой условно здоровых, а частота гетерозиготных лиц по G аллелю, напротив, увеличена в контрольной группе. Полученные данные приведены в табл. 3 и на рис. 1.

Изучение распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров G/A в положении 1132 Val-378Met гена *TRPV6* у больных нефролитиазом, нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии и у детей контрольной группы показало увеличение частоты гомозигот по аллелю А в группе больных с гиперкальциурией по сравнению с группой условно здоровых. Частота генотипа AG, напротив, была увеличена в контрольной группе (табл. 4, рис. 2).

Не удалось установить наличия ассоциаций по полиморфизмам rs4987657 *Cys157Arg* гена *TRPV6* и rs104893723 *Gly198Asp* гена *CLDN16* с риском форми-

Таблица 2. Минеральная плотность кости и биохимические маркеры костного метаболизма у детей с гиперкальциурией

Параметры	BMC Z-score от -1 до -2,5 SD	BMC Z-score менее -2,5 SD	BMC Группа сравнения Z-score > -1
Пол, абс. (%):			
мальчики	9 (29)	7 (22,6)	15 (48)
девочки	7 (28)	2(8)	16 (64)
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	266,47±39,7	305,85±33,9	241,41±21,5
Костный изофермент щелочной фосфатазы, ЕД/л	80,11±12,54	108,89±12,2	85,37±9,85
Тартратрезистентная кислая фосфатаза, ЕД/л	4,31±1,28	5,66±1,38	3,48±1,10

Примечание. BMC — содержание минерала кости (г).

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs4987682 гена *TRPV6* среди больных с гиперкальциурией и детей контрольной группы

Аллель и генотип	Дети с гиперкальциурией		Контрольная группа	
	Частота	95%ДИ	частота	95%ДИ
ТТ	0,204	0,104–0,304	0,018	0–0,05
ТС	0,776	0,67–0,882	0,982	0,948–1,01
СС	0,02	0–0,06	—	—
Т	0,592	0,472–0,7	0,509	0,414–0,604
С	0,408	0,35–0,47	0,491	0,371–0,611

Примечание. Здесь и в табл. 4: 95%ДИ — 95% доверительный интервал.

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфизму rs4987667 гена *TRPV6* среди больных с гиперкальциурией и детей контрольной группы

Аллель и генотип	Дети с гиперкальциурией		Контрольная группа	
	частота	95%ДИ	частота	95%ДИ
AA	0,143	0,054–0,232	0,018	0–0,05
AG	0,816	0,716–0,916	0,982	0,948–1,01
GG	0,041	0–0,091	—	—
A	0,551	0,411–0,691	0,509	0,389–0,63
G	0,449	0,379–0,519	0,491	0,389–0,586

рования нефролитиаза и нефрокальциноза на фоне гиперкальциурии. Генотипы больных с гиперкальциурией и детей контрольной группы были представлены единым генотипом CC и GG соответственно.

При проведении сравнения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs13324142 *Val185Met* гена *SLC26A6* не было выявлено достоверных различий между больными нефролитиазом, нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии и детьми контрольной группы, что свидетельствовало об отсутствии ассоциации с риском развития заболевания (рис. 3).

Выводы

1. Наследственный фактор играет важную роль в развитии нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией: более чем у половины больных (54,5%) наследственность была отягощена по мочекаменной болезни.

2. У детей с гиперкальциурией увеличение экскреции кальция с мочой было обусловлено увеличением его экскретируемой фракции, т.е. снижением реабсорбции в канальцах. При этом содержание кальция в крови находилось в пределах нормальных значений.

3. При исследовании минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией остеопения наблюдалась в 45% случаях. Увеличение в сыворотке крови костного изофермента щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы отражало равную степень выраженности как процессов костной резорбции, так и процессов костеобразования.

4. Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией повышало риск переломов.

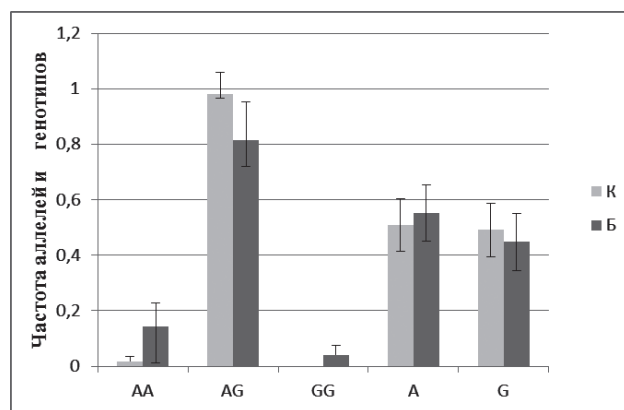


Рис. 2. Распределение частот генотипов по полиморфизму rs4987667 гена *TRPV6* у больных с гиперкальциурией и детей контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bid H.K., Kumar A., Kapoor R., Mittal R.D. Association of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphism (Fok-I) with Calcium oxalate Nephrolithiasis. J Endourol 2005; 19: 111–115.
2. Monico C.G., Milliner D.S. Genetic determinants of urolithiasis. Nature Reviews Nephrol 2011; 8: 3: 151–162.
3. Park S.Y., Mun H.C., Eom Y.S. et al. Identification and characterization of D410E, a novel mutation in the loop 3 domain

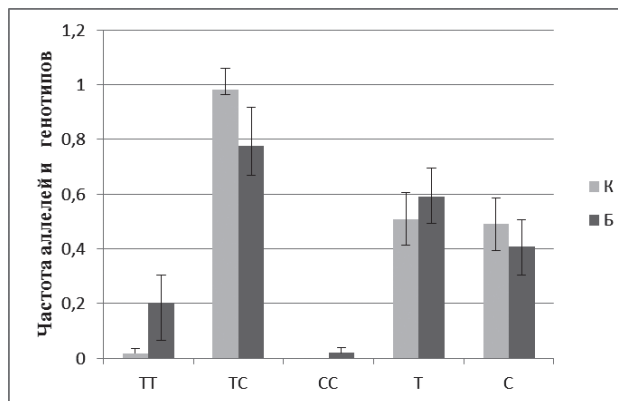


Рис. 1. Распределение частот генотипов по полиморфизму rs4987682 гена *TRPV6* среди больных с гиперкальциурией и детей контрольной группы.

Переломы костей в анамнезе имели $\frac{1}{3}$ детей с остеопенией, дву- и трехкратные переломы наблюдались в 3 раза чаще, чем у детей группы сравнения.

5. С риском развития нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией ассоциирован полиморфизм гена *TRPV6*. Предрасполагающими являлись гомозиготный генотип по Т-аллелю (ТТ) полиморфизма rs4987682 C2042T Thr681Met гена *TRPV6* и генотип AA полиморфизма rs4987667 G1132A Val-378Met гена *TRPV6*.

6. Показано отсутствие ассоциации полиморфного локуса rs104893723 Gly198Asp гена *CLDN16* и rs13324142 Val185Met гена *SLC26A6* с риском развития нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией.

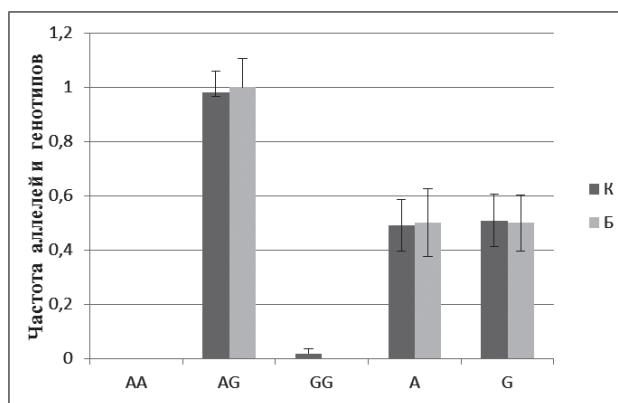


Рис. 3. Распределение частот генотипов по полиморфизму rs13324142 гена *SLC26A6* среди больных нефролитиазом, нефрокальцинозом и детей контрольной группы.

of CASR, in autosomal dominant hypocalcemia and a therapeutic approach using a novel calcilytic, AXT914. Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 78: 5: 687–693.

4. Chernova M.N., Jiang L., Friedman D.J. et al. Functional comparison of mouse slc26a6 anion exchanger with human *SLC26A6* polypeptide variants: differences in anion selectivity, regulation, and electrogenicity. J Biol Chem 2005; 280: 8564–8580.

5. Giuffre M., La Placa S., Carta M. et al. Hypercalciuria and kidney calcifications in terminal 4q deletion syndrome: further evidence for a putative gene on 4q. *Am J Med Genet* 2004; 126A: 186–190.
6. Goodman H.O., Brommage R., Assimos D.G. et al. Genes in idiopathic calcium oxalate stone disease. *World J Urol* 1997; 15: 186–194.
7. Gunes S., Bilen C.Y., Kara N. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with urolithiasis. *Urol Res* 2006; 34: 47–52.
8. Rendina D., Mossetti G., Viceconti R. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and fasting idiopathic hypercalciuria in recurrent stone-forming patients. *Urology* 2004; 4: 833–838.
9. Dimke H., Desai P., Borovac J. et al. Activation of the Ca(2+)-sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca(2+) excretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: 6: F761–769.
10. Vezzoli G., Terranegra A., Soldati L. Calcium-sensing receptor gene polymorphisms in patients with calcium nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 4: 355–61.
11. Kausalya P.J., Amasheh S., Gunzel D. et al. Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg2+ transport function of claudin-16. *J Clin Invest* 2006; 116: 878–891.
12. Muller D., Kausalya P.J., Bockenhauer D. et al. Unusual clinical presentation and possible rescue of a novel claudin-16 mutation. *J Clin Endocr Metab* 2006; 91: 3076–3079.
13. Thorleifsson G., Holm H., Edvardsson V. et al. Sequence variants in the *CLDN14* gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nature Genet* 2009; 41: 926–930.
14. Weber S., Schneider L., Peters M. et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1872–1881.
15. Morin P.J. Protein family review the claudins. *Genome Biol* 2009; 10: 235.
16. Reed B.Y., Gitomer W.L., Heller H.J. et al. Identification and characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 1476–1485.
17. Reed B.Y., Heller H.J., Gitomer W.L. et al. Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3-q24. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84: 3907–3913.
18. Moreira Guimarães Penido M.G., de Sousa Tavares M., Campos Linhares M. et al. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1: 123–130.
19. Zerwekh J.E. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 3: 395–401.
20. Suzuki M., Ohki G., Ishibashi K., Imai M. A single amino acid mutation results in a rapid inactivation of epithelial calcium channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 278–285.
21. Hoenderop J.G., Voets T., Hoefs S. et al. Homo- and heterotetrameric architecture of the epithelial Ca2+ channels TRPV5 and TRPV6. *EMBO J* 2003; 22: 776–785.
22. Nijenhuis T., Hoenderop J.G., Bindels R. TRPV5 and TRPV6 in Ca2+ (re)absorption: regulating Ca2+ entry at the gate. *Pflugers Arch* 2005; 451: 181–192.
23. Jiang Z., Asplin J.R., Evan A.P. et al. Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter Slc26a6. *Nature Genet* 2006; 38: 474–478.
24. Yoo J., Seo B., Kim Y. SNPAnalyzer: a web-based integrated workbench for single-nucleotide polymorphism analysis. *Nucleic Acids Research* 2005; 33: 483–488.

Поступила 30.06.15

Галактоземия у детей — редкое наблюдение в практике педиатра

С.Я. Волгина, Р.Г. Фаткулина, Е.С. Глинская

ГБУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»; Детская республиканская клиническая больница, Казань

Galactosemia: a rare case in pediatric practice

S.Ya. Volgina, R.G. Fatkullina, E.S. Glinskaya

Kazan State Medical University; Republican Children's Clinical Hospital, Kazan

Галактоземия — редкое опасное для жизни наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, дифференциальная диагностика которого до настоящего времени представляет большие трудности, особенно если по каким-то причинам отсутствуют результаты неонатального скрининга. В статье представлено клиническое наблюдение 10-дневного пациента с классической галактоземией 1-го типа. Отражена важность своевременного диагностического поиска и перевода пациента на безлактозные смеси.

Ключевые слова: дети, галактоземия, диагностика, лечение.

Galactosemia is a rare life-threatening inherited autosomal recessive disease, the differential diagnosis of which has been very difficult up to date, especially if there are no results of neonatal screening for some reasons. The paper describes a clinical case of a 10-day patient with type I classic galactosemia and reflects the importance of a timely diagnostic search and switching him to lactose-free formulas.

Key words: infants, galactosemia, diagnosis, treatment.

Проблемы редких болезней в нашей стране остаются крайне актуальными. Именно педиатры должны хорошо ориентироваться в новом, но очень сложном направлении медицинской науки, так как орфанные заболевания могут приводить к инвалидизации и смертности пациентов как в раннем детстве, так и в старшем возрасте. Поэтому особое значение придается внедрению современных методов диагностики и разработке новых эффективных способов терапии редких болезней.

Галактоземия — группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов (галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы — ГАЛТ, галактокиназы, уридиндифосфатгалактозо-4-эпимеразы), участвующих в метаболизме галактозы, в результате чего нарушается превращение галактозы в глюкозу и в организме больного накапливаются продукты аномального углеводного обмена (галактозо-1-фосфат и галактитол). Накапливающиеся метаболиты вызывают поражение ЦНС, паренхиматозных органов и провоцируют развитие катаракты [1]. Наиболее тяжелой формой болезни является галактоземия 1-го типа и ее классический вариант. Ее частота в ряде европейских

стран составляет 1:30 000—40 000 новорожденных [2]. Ген *GALT* картирован на коротком плече хромосомы 9p13. В настоящее время идентифицировано более чем 250 мутаций гена *GALT*, которые были обнаружены при скрининге новорожденных.

На основании приказа № 185 от 22.03.2006 г. Минздрава РФ «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» неонатальный скрининг на галактоземию проводят на 4-е сутки жизни доношенным и на 7-е сутки жизни — недоношенным детям, что позволяет выявить это заболевание практически у всех больных. Вместе с тем в ряде случаев проведение скрининга новорожденных оказывается невозможным или может быть нарушена организация оказания помощи этим детям. Поэтому знание врачом теоретических аспектов и диагностических критериев позволяет своевременно поставить диагноз редко встречающихся заболеваний, назначить патогенетическую терапию и избежать осложнений, угрожающих жизни пациента.

Клинический пример

Мальчик Д. госпитализирован в отделение патологии новорожденных на 10-й день жизни в связи с нарастанием желтушного синдрома.

Из анамнеза: родился от 2-й беременности, 2-х родов в срок с массой 3100 г, длиной 52 см, окружностью головы 35 см. Беременность протекала на фоне перенесенного ОРВИ в I триместре, фетоплацентарной недостаточности. Ребенок родился с оценкой 8 баллов по шкале Апгар, к груди приложен на 1-й день жизни, в родильном доме вакцинирован БЦЖ. Группа крови матери — В (III) Rh +, ребенка — А (II) Rh +. Максимальная убыль массы тела составила 9,5%. В связи

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:216–219

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Глинская Елена Сергеевна — студентка VI курса педиатрического факультета указанного учреждения

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Фаткулина Резида Гаптельсаматовна — зав. педиатрическим отделением Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

с появлением желтухи на 4-й день жизни определен билирубин — 240 мкмоль/л (норма менее 256 мкмоль/л у доношенных детей), проводилась фототерапия. Кровь на неонатальный скрининг взята на 4-й день жизни. Мальчик выписан из родильного дома на 4-й день жизни на грудном вскармливании с диагнозом: неонатальная желтуха; риск внутриутробной инфекции.

При поступлении в стационар — выраженная желтуха, общий билирубин 637 мкмоль/л, прямой — 68 мкмоль/л. Проводилась инфузионная терапия (10% раствор глюкозы), вводились белковые препараты (Аминовен), вазодилататоры (25% раствор сульфата магния), нормальный человеческий иммуноглобулин, препарат, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей (Элькар), гепатопротекторы (Урсофальк).

На фоне лечения отмечалось нарастание билирубиновой интоксикации, появление неврологической симптоматики, водно-электролитных нарушений, печеночной недостаточности, пареза кишечника. На 16-й день жизни был переведен в отделение реанимации с диагнозом: внутриутробная инфекция, недифференцированная. Конъюгационная желтуха тяжелой степени. Синдром холестаза. Билирубиновая энцефалопатия. Угрожаемый по холестатическому гепатиту. Гнойный омфалит. Болезнь обмена (галактоземия, тирозинемия?). Асцит. Полиорганная недостаточность. Церебральная ишемия II степени с субвентрикулярными псевдокистами. Гипертензионный синдром. Синдром мышечной дистонии. Вегетовисцеральные нарушения (парез кишечника). Эскиз II степени. Анемия тяжелой степени, смешанной этиологии.

Лабораторное обследование. На этапе обследования с 10-го дня жизни до месячного возраста ребенка отмечались анемия — гемоглобин от 101 до 142 г/л (после перелитой эритроцитной массы), эритроциты — от $2,9 \cdot 10^{12}$ /л до $4,6 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцитопения — от $43 \cdot 10^9$ /л до $113 \cdot 10^9$ /л, синдром цитолиза — повышение активности трансаминаз: аланин-аспартатаминотрансферазы — 137/135 Е/л, 84/107 Е/л, синдром холестаза — повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) до 123,5 (норма 16–75) Е/л, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции — 637/68 — 107/74 мкмоль/л, нарушение белково-синтетической функции печени — гипопроteinемия 45–49,5 (норма 51–73) г/л, гипопротромбинемия. Мочевина, С-реактивный белок, креатинин в пределах нормы, альфа-фетопротеин — 18 655 мс/мл. В крови антитела (IgM и IgG) к вирусам (цитомегаловирус, токсоплазма, вирус краснухи) не обнаружены.

Кислотно-основное состояние, электролиты крови: рН 7,367 (норма 7,35–7,45) ед., pCO_2 — 28,9 (норма 35–45) мм рт.ст., pO_2 — 57,1 (норма 80–100) мм рт.ст., BE — 7,5 ммоль/л, Na^+ — 128,8 (норма 135–148) ммоль/л, K^+ — 5,58 (норма 3,5–4,5) ммоль/л. Коагулограмма: от отсутствия коагуляции до следующих показателей — фибриноген — 2,4 (норма 2–4) г/л, протромбиновый индекс (ПТИ) — 91,7 (норма 70–120) %, международ-

ное нормализованное отношение (МНО) — 1,02 (норма 0,8–1,2), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 41,6 (норма 28–40) с, тромбиновое время (ТВ) — 25,9 (норма 14–21) с.

Протеинурия — 1,5 г/л, лейкоцитурия — до 3000 в анализе мочи по Нечипоренко. Посев крови и посев мазка из зева на микрофлору — рост флоры не обнаружен. Посев кала на патогенную кишечную флору — флора не выделена.

Анализ мочи на скринингтесты — умеренная гипераминоацидурия, слабopоложительная проба Феллинга, очень слабopоложительная проба Гейнса.

Несмотря на проводимый в республике скрининг новорожденных на галактоземию и отсутствие сведений о положительных результатах, было решено оценить уровень галактозы в крови. Содержание галактозы в крови (в динамике) — 59,0 мг/дл (результат неонатального скрининга), 55,9 и 1,3 (норма до 7) мг/дл. Содержание фенилаланина в крови в динамике — 2,7 и 9,6 (норма до 2) мг/дл.

ЭКГ — нарушение внутрижелудочковой проводимости и процессов реполяризации, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Эхокардиография — открытое овальное окно (3,5 мм), ложные хорды левого желудочка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени — повышение эхогенности структур печени с единичными уплотнениями по ходу внутрипеченочных желчных протоков, портальной вены, печеночных вен; правая доля печени 73 мм, левая — 45 мм. УЗИ почек: левая почка — 60×29 мм, увеличена, паренхима 12 мм; эхогенность повышена, чашечно-лоханочная система сдвинута; правая почка — 58×31 мм, увеличена, паренхима 14,8 мм; эхогенность повышена; щелевая пиелоктазия диаметром 3,7 мм.

Нейросонография — ишемически-геморрагическое поражение ЦНС. Перивентрикулярное кровоизлияние I степени. Субвентрикулярные псевдокисты с обеих сторон. Тканевый гипертензионный синдром. В динамике — ликворная система в пределах нормы. Гидрофильность менее выражена, борозды дифференцируются лучше.

Проводилась дифференциальная диагностика с внутриутробными инфекциями, различными формами желтух, включая конъюгационную, с дисахаридной недостаточностью, другими наследственными нарушениями обмена (галактоземия, тирозинемия).

Лечение: искусственная вентиляция легких (4 дня), антибактериальная терапия (Меронем), гемостатическая терапия (Апротекс, Викасол, переливание свежзамороженной плазмы), коррекция анемии (переливание эритроцитной массы), фототерапия, получал гормоны (Преднизолон), блокаторы H_1 гистаминовых рецепторов (Димедрол), ингибиторы протеолитических ферментов (Контрикал), гепатопротекторы (Урсофальк), мочегонные препараты (Верошпирон), бронхолитики (Эуфиллин), витамины (А, Е, В₁).

На фоне терапии и безлактозной диеты состояние ребенка с небольшим улучшением — уменьшение холестаза, купированы проявления гепатита, ребенок на самостоятельном дыхании и кормлении. Получает смесь «Прегестимил» по 90 мл, усваивает.

С 1 до 1,5 мес находился в отделении педиатрии ДРКБ с диагнозом: наследственная болезнь обмена (галактоземия?) с явлениями холестаза, гепатита. Билирубиновая энцефалопатия. Перинатальное поражение ЦНС в форме двусторонней пирамидной недостаточности. Врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки). Острый нефрит. Анемия постгеморрагическая, средней степени. Двусторонняя пахово-мошоночная грыжа.

При динамическом наблюдении в педиатрическом отделении ДРКБ в общем анализе крови отмечалось снижение содержания гемоглобина до 108 г/л, тромбоцитов — до $286 \cdot 10^9/\text{л}$; в биохимическом анализе крови — некоторое увеличение активности ГГТП (до 194,4 Е/л). Изменения коагулограммы: фибриноген — 1,7 (норма 2–4) г/л, ПТИ — 52,2 (норма 70–120) %, МНО — 1,41 (норма 0,8–1,2), АЧТВ — 26 (норма 28–40) с, ТВ — 22 (норма 14–21) с.

По данным УЗИ — печень без патологии, желчный пузырь — перегиб в области тела и шейки. Поджелудочная железа и селезенка — без особенностей. Левая почка — 58×23 мм, полное удвоение (?), эхогенность умеренно повышена, дифференциация хорошая, пиелэктазия. Правая почка — 50×20 мм (норма), эхогенность умеренно повышена, дифференциация хорошая, чашечно-лоханочная система уплотнена.

Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение генетика и педиатра.

*Консультация генетика в возрасте ребенка 4,5 мес. Родители и сибс 7 лет здоровы, брак родителей неродственный. Проведена ДНК диагностика в лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН. Заключение. У ребенка в гене *GALT* (наследственная галактоземия I-го типа) обнаружена частая мутация Q188R в гетерозиготном состоянии. Таким образом, диагноз галактоземии I-го типа подтвержден. Для выявления второй мутации требуется продолжить молекулярно-генетическое исследование.*

На момент последнего осмотра педиатром: ребенку 4,6 мес. Жалоб на состояние здоровья ребенка родители не предъявляют. При объективном осмотре патологических изменений не выявлено, в массе прибавляет. Масса — 6400 кг, длина тела — 62,5 см, окружность головы — 41 см, окружность груди — 39 см, что соответствует гармоничному физическому развитию (нормотрофия-нормосомия).

Обсуждение

Галактоземия представляет серьезную проблему в практической медицине в связи с тяжестью состояния больных и формированием серьезных осложнений. При отсутствии лечения заболевание приводит к ле-

тальному исходу. Следует подчеркнуть, что классическая галактоземия — наиболее тяжелая форма нарушения метаболизма галактозы, при которой развиваются опасные для жизни осложнения, включая сепсис, гипогликемию, гепатоцеллюлярные повреждения, геморрагический диатез, желтуху, судороги, пищевую непереносимость. У выживших младенцев, которые продолжают получать лактозу, развиваются серьезные повреждения головного мозга, кровоизлияние в стекловидное тело, приводящее к слепоте, катаракта. При классической форме галактоземии возможны отсроченные проявления болезни в виде неврологического дефицита (тремор, дистония, экстрапирамидные нарушения с атаксией), нарушения речи, отставание в росте, интеллектуальном развитии, у девочек формируется преждевременная недостаточность яичников [3–14].

При дифференциальной диагностике галактоземии следует исключать наследственную непереносимость фруктозы (дефицит фруктозо-1-фосфат альдозазы), инфекционные заболевания, обструктивный вариант желчнокаменной болезни, включая синдром Алажи-ля, прогрессивный семейный внутрипеченочный холестаз (болезнь Byler), дефицит цитрина, гемохроматоз новорожденных, тирозинемия I-го типа, болезнь Нимана–Пика тип С и др.

Следует помнить, что при галактоземии необходимо исключить из рациона грудное молоко, молочные смеси, содержащие лактозу, коровье молоко, молочные продукты, продукты, содержащие казеин и сыворотку. Ряд продуктов растительного происхождения содержит олигосахариды — галактозиды, а продукты животного происхождения — нуклеопротеины, которые могут быть потенциальными источниками галактозы. Пациенты с галактоземией нуждаются в соблюдении диеты в течение всей жизни.

Важно не забывать, что существуют лекарственные препараты, содержащие лактозу или галактозу в качестве вспомогательных средств (таблетки, капсулы, подслащенные эликсиры, гомеопатические препараты), которые следует исключать, особенно в период младенчества. Нельзя также пользоваться настойками и спиртовыми лекарственными формами, замедляющими элиминацию галактозы из печени.

Исследования показывают, что, несмотря на ограничение экзогенного поступления галактозы в организм ребенка, существует эндогенная выработка галактозы в количестве 1,0–2,0 г/сут. Для снижения образования галактозо-1-фосфата используют ингибиторы фермента галактокиназы [15].

Заключение

Несмотря на то что галактоземия относится к редким заболеваниям и диагностируется в результате проведения неонатального скрининга, иногда могут встречаться случаи, когда дети по каким-либо причинам не были обследованы на галактоземию или информация о больном ребенке своевременно

не передавалась участковому врачу-педиатру (как в представленном клиническом случае). Поэтому, прежде всего, педиатр должен знать основные аспек-

ты диагностики, клинических проявлений, наблюдения и лечения детей с этой наследственной патологией обмена углеводов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Berry G.T., Elsas L.J.* Introduction to the Maastricht workshop on galactosemia: lessons from the past and new directions in galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 249–255.
2. National Newborn Screening and Genetics Resource Center. National newborn screening status report. 2013; <http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf>.
3. *Takci S., Kadayifcilar S., Coskun T.* A rare galactosemia complication: vitreous hemorrhage. *JIMD Rep* 2012; 5: 89–93.
4. *Doyle C.M., Channon S., Orlowska D. et al.* The neuropsychological profile of galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 603–609.
5. *Potter N.L.* Voice disorders in children with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 377.
6. *Potter N.L., Nievergelt Y., Shriberg L.D.* Motor and speech disorders in classic galactosemia. *JIMD Rep* 2013; 11: 31–41.
7. *Hoffmann B., Wendel U., Schweitzer-Krantz S.* Cross-sectional analysis of speech and cognitive performance in 32 patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 421–427.
8. *Timmers I., van den Hurk J., Di Salle F.* Language production and working memory in classic galactosemia from a cognitive neuroscience perspective: future research directions. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 367–376.
9. *ten Hoedt A.E., Maurice-Stam H., Boelen C.C. et al.* Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 391–398.
10. *Waisbren S.E., Potter N.L., Gordon C.M. et al.* The adult galactosemic phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 279–286.
11. *Rubio-Agusti I., Carecchio M., Bhatia K.P. et al.* Movement disorders in adult patients with classical galactosemia. *Mov Disord* 2013; 28: 804–810.
12. *Fridovich-Keil J.L., Gubbels C.S., Spencer J.B. et al.* Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 357–366.
13. *Gubbels C.S., Welt C.K., Dumoulin J.C. et al.* The male reproductive system in classic galactosemia: cryptorchidism and low semen volume. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 779–786.
14. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* J.M. Saudubray, G. van den Berghe, J.H. Walter (eds). New York, NY: Springer 2012; 275.
15. *Tang M., Wierenga K., Elsas L.J. et al.* Molecular and biochemical characterization of human galactokinase and its small molecule inhibitors. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 376–385.

Поступила 01.07.15

ФУРАМАГ®

(Furazidinum kalium)

Капсулы 25 и 50 мг №30

ФУРАМАГ
стандарт
лечения
НИМП*

Открыт
лечебный
эффект
нитрофуранов
1943



- ✓ Эффективная терапия инфекций мочевой системы
- ✓ Низкий уровень резистентности уропатогенов**
- ✓ Повышенный профиль безопасности

Стандарты вне времени

* НИМП – неосложненные инфекции мочевых путей

** Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2015