

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 59

2.2014

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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)
Е.Д. Белоусова (Москва)
С.В. Бельмер (Москва)
А.Ф. Виноградов (Тверь)
Д.Н. Дегтярев (Москва)
Г.М. Дементьева (Москва)
В.А. Доскин (Москва)
А.М. Запруднов (Москва)

Д.И. Зелинская (Москва)
Е.П. Карпова (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.В. Скрипченко (Санкт-Петербург)
Е.В. Уварова (Москва)
М.А. Школьникова (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.И. Широкова (Москва)
Л.В. Козлова (Смоленск)
С.Ф. Гнусаев (Тверь)
В.К. Козлов (Хабаровск)
В.М. Розинов (Москва)

В.А. Анохин (Казань)
С.М. Гавалов (Новосибирск)
Н.В. Дмитриева (Рязань)
А.Н. Узунова (Челябинск)
Т.В. Заболотских (Благовещенск)

Л.М. Огородова (Томск)
М.С. Игнатова (Москва)
М.Ю. Никанорова (Дания)
О.Б. Черняховский (Москва)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

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

“Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii” is published 6 times a year
Founded in 1956

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

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

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

Формат 60 × 84/8 Усл. печ. л. 12.
Тираж 3000 экз. Заказ № 152
Отпечатано в типографии
ООО «Пресс-Арт»
117587 г. Москва, Варшавское шоссе
д. 125Ж, стр. 3

ПЕРЕДОВАЯ

Мизерницкий Ю.Л.
Пулмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Перфилова В.Н., Михайлова Л.И., Тюренок И.Н.
Последствия гестоза (преэклампсии)

Николаева Е.А.
Диагностика и профилактика ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний у детей

Литвинова Н.А., Воронкова А.С., Сухоруков В.С.
Патогенные точечные мутации митохондриальной ДНК

Грознова О.С., Руденская Г.Е., Адян Т.А., Харламов Д.А.
Поражение сердца при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей

Адамян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В., Глыбина Т.М., Гарунова М.Б.
Репродуктивное здоровье девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников

Глазырина А.А., Шчербакова М.Ю., Денисова С.Н., Колтунов И.Е., Овсянников Д.Ю.
Роль метаболизма полиненасыщенных жирных кислот у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ**

Карпова А.Л., Нароган М.В., Мостовой А.В., Мирошниченко О.М., Некипелова Ю. Н., Карпов Н.Ю.
Уровень глюкозы в пуповинной крови у доношенных новорожденных

Борисова Л.Г., Захарова С.Ю., Краева О.А.
Особенности функциональных показателей сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде

Михаленко И.В., Михалев Е.В.
Гуморальные показатели состояния системы сосудистого эндотелия и гемостаза у недоношенных новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС

Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Бычкова С.В., Занина Е.В., Чарипова Б.Т.
Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией

Кушнарева М.В., Дементьева Г.М., Герасимов А.Ю.
Клиническая и микробиологическая эффективность ванкомицина в комплексном лечении новорожденных детей с вентиляторассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными кокками

Сеидбекова Ф.О.
Врожденные пороки развития мочеполовой системы у новорожденных в Баку

EDITORIAL

4 *Mizernitsky Yu.L.*
Childhood pulmonology: advances, tasks, and prospects

REVIEWS OF LITERATURE

13 *Perfilova V.N., Mikhailova L.I., Tyurenkov I.N.*
Consequences of gestosis (preeclampsia)

19 *Nikolaeva E.A.*
Diagnostics and prevention of nuclear-encoded mitochondrial diseases in infants

29 *Litvinova N.A., Voronkova A.S., Suchorukov V.S.*
Pathogenic mitochondrial DNA point mutations

35 *Groznova O.S., Rudenskaya G.E., Adyan T.A., Kharlamov D.A.*
Cardiac lesion in children with inherited neuromuscular diseases

43 *Adamyan L.V., Bogdanova E.A., Sibirskaia E.V., Glybina T.M., Garunova M.B.*
Reproductive health of girls with congenital adrenal hyperplasia

48 *Glazyrina A.A., Shcherbakova M.Yu., Denisova S.N., Koltunov I.E., Ovsyannikov D.Yu.*
The role of polyunsaturated fatty acid metabolism in overweight and obese children and adolescents

ORIGINAL ARTICLES**PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY**

54 *Karpova A.L., Narogan M.V., Mostovoy A.V., Miroshnichenko O.M., Nekipelova Yu.N., Karpov N.Yu.*
Umbilical cord blood glucose levels in full-term newborns

57 *Borisova L.G., Zakharova S.Yu., Kraeva O.A.*
Cardiac functional features in newborns with fetal growth retardation syndrome in the early neonatal period

61 *Mikhaleiko I.V., Mikhalev E.V.*
Humoral parameters of the vascular endothelium and hemostatic systems in preterm newborn with hypoxic CNS injury

66 *Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Bychkova S.V., Zanina E.V., Charipova B.T.*
Pro- and anti-inflammatory mediators in neonates with perinatal pathology

71 *Kushnareva M.V., Demytyeva G.M., Gerasimov A.Yu.*
The clinical and microbiological efficacy of vancomycin in the combination treatment of newborns with ventilator-associated pneumonia caused by gram-positive cocci

78 *Seidbekova F.O.*
Congenital genitourinary malformations among the newborns of the city of Baku

НЕРВНОМЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ

Виноградская И.С., Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Баранич Т.И., Шаталов П.А., Брыдун А.В., Кузнецова Т.Г., Глинкина В.В.

Новые доказательства адаптационной роли митохондриальных изменений при врожденной миопатии центрального стержня

НУТРИЦИОЛОГИЯ

Чубарова А.И., Бiryukova С.Р.

Инсулиноподобный фактор роста-1 в оценке нутритивного статуса у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца

Трусова О.В., Макарова И.В., Камаев А.В., Галенко Л.А.
Тактика введения прикорма у детей с атопическим дерматитом

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ситникова В.П., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Минакова О.В., Жукова О.В., Чичуга Е.М., Назаренко А.Е.

Сравнительная характеристика показателей физического развития подростков 14 лет Воронежской области

Гинзбург Б.Г., Калитко Е.Н.

Интеллектуальное развитие детей, рожденных женщинами с невынашиванием беременности в анамнезе

Терёшин В.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В.

Эффективность циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей и подростков

ИНФОРМАЦИЯ

Царегородцев А.Д., Длин В.В., Розинов В.М., Землянская З.К., Пивоварова А.М., Лебеденкова М.В.

Развитие новых технологий в диагностике и лечении детских болезней в ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России в 2013 г.

РЕЦЕНЗИИ

Запруднов А.М.

Рецензия на монографию Ю.Л. Мизерницкого и И.М. Мельниковой «Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей»

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора А.И. Клембовского

NEUROMUSCULAR DISEASES

80 *Vinogradskaya I.S., Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A., Baranich T.I., Shatalov P.A., Brydun A.V., Kuznetsova T.G., Glinkina V.V.*

Adaptational role of mitochondrial changes in congenital central core myopathy: new proofs

NUTRITIOLOGY

83 *Chubarova A.I., Biryukova S.R.*

Insulin-like growth factor-I in the assessment of the current nutritional status in infants with congenital heart disease

89 *Trusova O.V., Makarova I.V., Kamaev A.V., Galenko L.A.*

Complementary feeding tactics in infants with atopic dermatitis

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

94 *Sitnikova V.P., Nastausheva T.L., Zhdanova O.A., Minakova O.V., Zhukova O.V., Chichuga E.M., Nazarenko A.E.*

Trends in the physical development indicators of 14-year-old adolescents in the Voronezh Region

99 *Ginzburg B.G., Kalitko E.N.*

Intellectual development of children born to women with recurrent miscarriages

103 *Tereshin V.A., Sotskaya Ya.A., Kruglova O.V.*

Efficacy of cycloferon in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in children and teenagers

INFORMATION

110 *Tsaregorodtsev A.D., Dlin V.V., Rozinov V.M., Zemlyanskaya Z.K., Pivovarova A.M., Lebedenkova M.V.*

Development of new technologies in the diagnosis and treatment of childhood diseases at the Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health of Russia in 2013

BOOK REVIEW

115 *Zaprudnov A.M.*

A review of the monograph «Mucolytic and expectorant pharmacotherapy for lung diseases in children» by Yu.L. Mizernitsky and I.M. Melnikova

OBITUARY

117 In memory of professor A.I. Klembovsky

Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы

Ю.Л. Мизерницкий

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва*

Childhood pulmonology: advances, tasks, and prospects

Yu.L. Mizernitsky

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлена оценка мировых достижений в области пульмонологии детского возраста и перспективы их внедрения в медицинскую практику. Определен вклад разработок отечественных ученых, в частности МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, в разработку и внедрение этих перспективных научных направлений. Подчеркивается важность для отечественного здравоохранения не только теоретических, но и научно-прикладных исследований, расставлены их приоритеты.

Ключевые слова: дети, пульмонология, Россия, итоги, задачи, перспективы.

The paper assesses global achievements in childhood pulmonology and prospects for their introduction into medical practice. It determines the contribution of developments by Russian scientists, the Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health of Russia, in particular, to the elaboration and introduction of these promising research areas. The importance of not only theoretical, but also applied researches is emphasized and their priorities are arranged.

Key words: children, pulmonology, Russia, results, tasks, prospects.

Посвящается 90-летию со дня рождения Учителя —
проф. С.Ю. Каганова

Пульмонология детского возраста — крупная самостоятельная отрасль педиатрии, оформившаяся буквально в последние полстолетия. Наиболее продуктивное развитие пульмонологии в нашем институте и в российской педиатрии в целом во второй половине XX столетия было неотрывно связано с именем заслуженного деятеля науки РФ, профессора Самуила Юрьевича Каганова, явившегося, по сути, одним из основоположников отечественной пульмонологии детского возраста, воспитавшего за 55 лет работы в институте (1948—2003) огромную научную школу и определившего на много лет вперед кардинальную стратегию развития этой отрасли [1].

Активно взаимодействуя с терапевтической пульмонологией, педиатрическая пульмонология не подменяет ее, не является фрагментарной ее копией, а представляет самостоятельную дисциплину с целым кругом только ей присущих нозологических форм и проблем,

* ФГБУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии с 1 января 2014 г. переименован в Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Пирогова Научно-исследовательский клинический институт педиатрии" Минздрава России

© Ю.Л. Мизерницкий, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:4–12

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии, рук. Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ, член ERS

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

по понятным причинам совершенно выпадающих из поля зрения пульмонологов-терапевтов. Болезни органов дыхания всегда в центре внимания педиатров, организаторов здравоохранения, ученых, поскольку они во многом определяют показатели здоровья населения, младенческой смертности и инвалидности. По данным Минздрава России, болезни органов дыхания стабильно занимают первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков.

В доантибиотическую эпоху пневмония лидировала в списке причин смертности детей. С появлением антибиотиков показатели смертности от инфекций органов дыхания стали снижаться, изменился спектр актуальных возбудителей; сейчас у детей в основном лидируют пневмококк и гемофильная палочка, хотя имеются некоторые возрастные особенности. В то же время стала все громче заявлять о себе проблема антибиотикорезистентности. Исходя из превалирующей флоры, антибиотиками первого выбора по праву стали β-лактамы, прежде всего, амоксициллины, в том числе ингибиторзащищенные. Появление в арсенале у педиатров такой удобной лекарственной формы, как растворимые таблетки солютаб, решило очень многие проблемы и в первую очередь в отношении комплайнса. В определенных возрастных группах актуальным и все более реализуемым в практике становится вакцинация против пневмококка и гемофильной палочки, что может успешно содействовать снижению заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей.

На основе международных рекомендаций и накопленного отечественными педиатрами опыта в 2011 г. в нашей стране впервые по инициативе Н.А. Геппе и ряда ведущих профессоров был разработан остро востребованный стандарт диагностики, лечения и профилактики — Научно-практическая программа «Внебольничная пневмония у детей». В его разработке и внедрении приняли участие также ученые стран СНГ [2].

В настоящее время обращает на себя внимание возрастающая роль вирусов, грибов, атипичной флоры, микстинфекции в качестве возбудителей болезней органов дыхания. К сожалению, до сегодняшнего дня во всем мире методы этиологической диагностики носят ретроспективный характер, практически не разработано приемлемых для практики экспресс-методов. Это является актуальнейшей задачей в отношении как внебольничных инфекций, так и особенно обострений хронических инфекционно-воспалительных бронхолегочных заболеваний, нозокомиальных инфекций [3].

В разряде инфекционных нельзя не отметить проблему активизации туберкулезной палочки. В последнее время наблюдается бурный рост распространенности туберкулеза (а это на 80% легочный туберкулез), в том числе у детей и подростков. Причем все чаще приходится сталкиваться с полирезистентными формами. Остро встает проблема раннего и эффективного выявления туберкулезной инфекции, ее дифференциального диагноза с другими хроническими заболеваниями органов дыхания. В этой связи в последнее время на основе высокоочищенных субстанций разработан новый высокочувствительный диаскин-тест, который, очевидно, заменит в будущем известную реакцию Манту [4]. Тест дает намного меньше ложноположительных и ложноотрицательных реакций, что очень помогает в лечебно-диагностической работе [5]. Учитывая гораздо более высокую распространенность туберкулеза среди хронических легочных больных, пульмонологам приходится уделять пристальное внимание вопросам научной разработки критериев дифференциального диагноза. В более глобальном смысле — наметилась четкая тенденция к объединению фтизиатрии и пульмонологии в одну отрасль — фтизиопульмонологию. В Западной Европе это уже свершившийся факт, а нас, очевидно, ожидает в не слишком далеком будущем.

Успехи в решении проблем острой инфекционной патологии переключили все большее внимание пульмонологов на хронические бронхолегочные заболевания, ставшие, по сути, основным полем их деятельности. Развитие современных методов исследования привело к разработке и внедрению в практику высокоточных и информативных методов функциональной и имидж-диагностики, иммунологического, аллергологического, биохимического, генетического

анализа. Качественно изменились подходы к эпидемиологическим, фармакологическим, бронхолегочным исследованиям [6].

С внедрением в практику цифровой рентгенографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии грудной клетки появилась необходимость усовершенствования рентгенологических критериев дифференциальной диагностики заболеваний легких. Подлинную революцию в рентгенодиагностике произвело внедрение высокоразрешающей компьютерной томографии, позволяющей определять изменения паренхимы в отдельно взятой зоне легкого, что имеет большое значение для дифференциальной диагностики хронических интерстициальных заболеваний легких у детей. Дополнительное контрастирование еще более расширяет диагностические возможности метода. Компьютерная обработка изображений позволяет выделить более ста градиентов плотности исследуемых тканей, а методы трехмерной реконструкции дают возможность изучать пространственное расположение органов грудной клетки. Реконструктивные методики позволяют существенно повысить информативность получаемых данных, в том числе рассмотреть интересующие участки под произвольным углом, что в 20 раз превышает диагностическую чувствительность традиционной рентгенографии. Компьютерную томографию все чаще используют для виртуальной бронхоскопии, что снижает необходимость в применении инвазивных методов исследования (поднаркозной бронхоскопии) у детей [7]. Дополнение методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии новейшей методикой позитронно-эмиссионной томографии в перспективе предоставит новые уникальные диагностические возможности.

Одной из актуальных задач современной педиатрической пульмонологии является развитие функциональных методов, направленных не только на своевременную диагностику заболеваний легких у детей, но и качественный мониторинг эффективности проводимого лечения в целях профилактики обострений и предупреждения прогрессирования заболевания. Этим объясняется постоянно расширяющийся арсенал диагностических методик для динамической оценки функционального состояния респираторного тракта.

С этой целью у детей старше 5 лет повсеместно проводится спирометрия и выявление бронхиальной гиперреактивности с помощью провокационных (с дозированной физической нагрузкой, ингаляциями сухого и холодного воздуха, метахолина, гистамина, ингаляционных аллергенов) и бронхолитических (для выявления фармакологической обратимости вентиляционных нарушений) тестов. Для ежедневного индивидуального мониторинга проходимости дыхательных путей в последнее время внедрено динамиче-

ческое измерение и оценка вариабельности пиковой скорости выдоха (пикфлоуметрия) [8].

В последние годы все больше внимания придается неинвазивным биомаркерам, изучение которых позволяет более точно дифференцировать характер поражения дыхательных путей и следить за эффективностью проводимой терапии. С этой целью все шире используется оценка газового состава выдыхаемого воздуха. В частности, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe_{NO}) позволяет выявить пациентов с аллергическим воспалением дыхательных путей, а также заподозрить первичную цилиарную дискинезию и муковисцидоз [8].

Нашей клинике по праву принадлежит приоритет внедрения в России этих методов у детей [8]. Активная разработка газоаналитических методов реализовалась защитой нами двух патентов, открывающих новые прогностические возможности (см. ниже).

Показана высокая информативность контроля уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе для мониторинга состояния больных бронхиальной астмой и эффективности терапии. Так, сохранение высокого уровня Fe_{NO} (>40 ppb) у детей с бронхиальной астмой на фоне базисной терапии с чувствительностью 83% и специфичностью 80% ($p<0,05$) указывает на высокую вероятность возобновления приступов удушья, свидетельствуя о недостаточности объема базисной терапии, и является основанием для пересмотра тактики лечения подобных больных.

Газоанализатор угарного газа позволяет выявлять курящих пациентов для адресного проведения индивидуальных антисмокинг-программ. Данные методики высокочувствительны и специфичны, быстры в исполнении. Для их осуществления разработаны различного рода стационарные и портативные газоанализаторы.

К перспективным методикам, позволяющим в режиме реального времени оценивать характер и выраженность изменений в дыхательных путях, относится исследование клеточного состава индуцированной мокроты, дающее возможность проводить дифференциальную диагностику хронических бронхолегочных заболеваний и осуществлять контроль эффективности лечения бронхиальной астмы у де-

тей [9]. Эта неинвазивная методика отличается высокой информативностью, простотой выполнения, воспроизводимостью, безопасностью, а также отсутствием необходимости в дорогостоящем оборудовании. С этой же целью предлагается использовать анализ конденсата выдыхаемого воздуха, однако данная методика уже более трудоемка и недостаточно стандартизована.

Новым вектором развития методов функциональной диагностики является респираторная акустика. Бронхофонография как одно из ее направлений зародилась в нашей стране три десятилетия назад при активном участии проф. С. Ю. Каганова. Но лишь два года назад был зарегистрирован первый серийный бронхофонограф, позволяющий анализировать спектр дыхательных шумов у детей любого возраста при спокойном дыхании. В настоящее время это направление активно развивается в нашей стране под руководством Н. А. Геппе и находит все большее внедрение. Другим методом респираторной акустики, успешно сегодня реализованным в практике, является трансторакальная бронхофонография, позволяющая диагностировать участки уплотнения легочной ткани. Достижения функциональной диагностики бронхолегочной системы у детей и перспективы ее развития отражены в недавно изданной нами монографии (2012) [8].

В целом, вектор развития направлен в сторону малоинвазивных методов. Ближайшей и важнейшей задачей функциональной диагностики в педиатрической пульмонологии является распространение ее возможностей на обследование детей раннего и дошкольного возраста.

Развитие иммунологических и аллергологических методов движется в направлении изучения роли новых цитокинов и активных молекул, уяснения их генетического контроля и роли в патогенезе бронхолегочных страданий [10], а также находится в связи с разработкой новых терапевтических воздействий, направленных на эти иммунологические звенья. Таковыми являются, в частности, препараты анти-IgE-антител (омализумаб), анти-IL-5-антител (меполизумаб), антитела к интерлейкину-13 (лебрикезумаб), к антигенам белка респираторно-синцитиального вируса (пализумаб) и др. [11]. Использование вы-

Патенты

Выявление повышенного уровня Fe_{NO} в сочетании с высоким содержанием общего IgE и низким уровнем ЦИК в сыворотке крови указывает на возможность достижения высокой эффективности базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей и хорошую информативность мониторинга уровня Fe_{NO} .
Выявление уровня Fe_{NO} в пределах нормальных значений при нормальном уровне общего IgE и высоком содержании ЦИК и преципитирующих антител в сыворотке крови указывает на малую информативность мониторинга уровня Fe_{NO} и более низкую эффективность базисной терапии, что требует подбора индивидуальных схем лечения.
(Цыленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Пат. №200713583415 (039180))

Выявление у детей с бронхиальной астмой на фоне присоединения острой респираторной инфекции повышения уровня оксида азота (Fe_{NO}) на 50% и более от исходного является предвестником обострения и служит показанием для профилактического увеличения объема базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами.
(Цыленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Пат. №200713078314 (033541))

сокоэффективных лекарственных средств, созданных на основе генно-инженерных моноклональных антител, является одним из перспективных и интенсивно развивающихся направлений иммунотерапии. В разработку этих новых биотехнологий в настоящее время вкладываются огромные средства, а автоматизация и технологичность производств впечатляют. Достаточно сказать, что лекарственные препараты моноклональных антител по объему производства на мировом фармацевтическом рынке уже занимают второе место после вакцин.

Во многих лабораториях мира сейчас активно углубляются научные представления о различных патогенетических звеньях заболеваний легких у детей, что, очевидно, приведет к разработке новых подходов к терапии.

Совершенствование и стандартизация эпидемиологических исследований привели к бурному развитию методов аналитической эпидемиологии, реализованных в педиатрической пульмонологии, прежде всего в отношении бронхиальной астмы. Метаанализ результатов этих исследований, выполненных более чем в полсотни стран мира, подтвердил: 1) актуальность проблемы гиподиагностики заболевания в странах Восточной Европы, России и третьего мира; 2) высокую распространенность бронхиальной астмы у детей, достигающую в среднем не менее 5–10% в популяции; 3) наметившуюся тенденцию стабилизации уровня заболеваемости, рост которой в последнее время во многом был обусловлен совершенствованием методов диагностики [12].

Не касаясь вопросов генетики заболеваний легких у детей, следует отметить, что это направление в перспективе будет все более актуальным как в аспекте диагностики, так и в определении прогноза течения патологии, а также и в индивидуализации терапии с учетом фармакогенетики [13].

Внедрение комплекса современных методов обследования, качественное улучшение медицинской помощи пульмонологическим больным привело к изменению самой структуры хронической бронхолегочной патологии. Значительный прогресс в пульмонологии детского возраста, достигнутый в последние десятилетия XX века, позволил диагностировать ранее неизвестные формы разнообразной врожденной, наследственной и приобретенной патологии, которые ранее поглощались общим понятием «хронические неспецифические заболевания легких». Превалировавший ранее диагноз «хронической пневмонии» был вовсе исключен из Международной классификации болезней (X пересмотра) как устаревший и несостоятельный. В итоге в 2009 г. российскими экспертами была разработана новая классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, получившая признание и широкое внедрение в отечественной педиатрии [14].

На сегодня среди хронических бронхолегочных заболеваний выделяют:

- аллергические заболевания легких;
- наследственные заболевания;
- врожденные пороки бронхолегочной системы;
- хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких;
- приобретенные хронические заболевания легких.

По своей частоте, медико-социальной значимости в ряду хронических заболеваний легких ведущее место занимает аллергическая патология, прежде всего бронхиальная астма. Это классическое аллергическое заболевание имеет множество патогенетических вариантов. Большим шагом вперед явилась разработка в 1995 г. мировым сообществом ученых согласительного документа GINA (Global Initiative for Asthma), на основе которого всеми странами созданы свои национальные программы по бронхиальной астме у детей, позволившие в большой степени унифицировать подходы к диагностике, лечению и профилактике этого заболевания. В России вышло уже 4-е переработанное и дополненное издание данного документа, являющегося, по сути, стандартом помощи детям, больным бронхиальной астмой [15, 16].

Отличие от ситуации еще двадцати-тридцатилетней давности основу терапии бронхиальной астмы сегодня составляют ингаляционные средства. Небулайзерная техника совершила, буквально, революцию в подходах к лечению бронхиальной астмы, некоторых других заболеваний легких, позволив доставлять в высоких концентрациях необходимые лекарственные средства непосредственно в пораженные участки легких. Это касается препаратов различных групп — бронхолитиков и глюкокортикостероидов, муколитиков и антибиотиков [17]. Буквально жизнеспасательным явилось широкое внедрение небулайзерных ингаляций суспензии будесонида (пульмикорт), позволившее эффективно купировать обструкцию дыхательных путей при приступах астмы, обструктивном бронхите, бронхиолите, стенозирующем ларинготрахеите [3, 6, 15]. Арсенал лекарственных средств также пополнился антилейкотриеновыми препаратами, омализумабом (антитела к IgE)

Важным продвижением явилось создание и широкое внедрение комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов и симпатомиметиков пролонгированного действия, обеспечивающих великолепный комплайнс и успех базисной терапии наиболее тяжелых форм бронхиальной астмы [15, 16]. Безусловно, конечный эффект этих препаратов определяется доставкой необходимой дозы лекарственного средства, его депозицией в легочной ткани. Последняя естественно будет тем выше, чем меньше аэродинамический диаметр частиц ингалируемого

препарата. Совсем недавно на российском фармацевтическом рынке появилось новое поколение экстрамелкодисперсных аэрозольных препаратов (циклесонид и др.), обеспечивающих их максимальную депозицию в терминальных отделах респираторного тракта, а, следовательно, максимальный эффект при минимальной дозе [6, 15–17].

Особую группу аллергических заболеваний легких составляют болезни, обусловленные сенсибилизацией к плесневым грибам. В патогенезе указанных заболеваний принимают участие не только специфические IgE-антитела, но и специфические IgG. При этом в терапию нередко приходится включать противогрибковые средства [18].

Огромную и непознанную проблему во всем мире представляют интерстициальные болезни легких, единственным окончательно верифицирующим методом диагностики которых является биопсия легкого. По понятным соображениям внедрение прижизненной биопсии у этих тяжелейших больных имеет свои ограничения. Сегодня интерстициальные болезни легких рассматривают как гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся поражением респираторных отделов легочного интерстиция с развитием воспаления (пневмонита, альвеолита) и необратимого фиброза с исходом в «сотовое легкое» [6]. Наибольшие успехи достигнуты в отношении гиперчувствительного пневмонита. По данным нашей клиники, у этих больных, как правило, четко просматривается причинно-следственный фактор, приведший к болезни. Часто заболевание связано с проживанием ребенка в сырых помещениях, тесным контактом с домашними животными и птицами. При этом для инициации заболевания иногда достаточно непродолжительного и непостоянного контакта с причинно-значимым аллергеном, например, пребывание на отдыхе в деревне, где имелись птицы и домашние животные, поездки к родственникам, проживающим в сыром помещении. Далее развившееся заболевание протекает уже «по своим законам». У наблюдавшихся в нашей клинике больных детей определялись высокие титры IgG к антигенам *Penicillium*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, антигенам попугая, голубя, клещей домашней пыли рода *D. farina*, *D. pteronissinus* [18, 19]. Основной причиной неблагоприятного исхода гиперчувствительного пневмонита у наблюдавшихся детей явилось длительное воздействие аллергенов. В то же время при адекватном и систематическом лечении у большинства больных удается достичь стабилизации и даже улучшения состояния [6, 19]. Прекращение контакта с аллергеном является первым и необходимейшим условием. Перспективы в отношении интерстициальных болезней легких видятся в понимании генетического контроля реакций повреждения, воспаления и фиброза, что поможет в создании действенных средств терапии.

Современная антибиотическая и муколитическая, а также кинезитерапия изменили качество жизни и кардинальным образом улучшили прогноз у больных с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями легких — бронхоэктатической болезнью, хроническим бронхитом. Они также позволяют успешно профилактировать обострения у больных с врожденными пороками бронхолегочной системы [6].

В области мукоактивной терапии были разработаны и внедрены в практику новые группы высокоэффективных и комплексно действующих лекарственных препаратов на основе амброксола, карбоцистеина, ацетилцистеина, а также комплексные препараты с включением гвайфенезина и препаратов других групп [20]. Все это обеспечило возможность их дифференцированного применения в педиатрической пульмонологической практике.

Недавно специалистами из Школы медицины при Вашингтонском университете (США, 2012) был впервые описан молекулярный механизм гиперсекреции трахеобронхиальной слизи при тяжелых хронических бронхолегочных заболеваниях. На основе полученных результатов авторы разработали серию новейших лекарственных препаратов, блокирующих этот процесс.

Как было установлено ранее, в начале сигнальной цепочки, приводящей к гиперэкспрессии гена *MUC5AC*, отвечающего за секрецию слизи эпителиальными клетками дыхательных путей, стоит перепроизводство иммунными клетками интерлейкина-13 в ответ на попадание в дыхательные пути аллергена или вируса. Установлено, что ключевую роль в этом механизме играет ген *CLCA1*, активируемый интерлейкином-13 и отвечающий за выработку одноименной сигнальной молекулы. Последняя, в свою очередь, проникает через клеточные мембраны и активирует ген фермента, непосредственно стимулирующего экспрессию гена *MUC5AC*. Использование блокатора этого гена в 100 раз снижает выработку слизи клетками бронхиального эпителия.

Помимо хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы и кистозного фиброза — заболеваний, при которых гиперсекреция слизи, блокирующей дыхательные пути, является главным патогенетическим фактором, разработанные препараты также могут применяться при вирусных респираторных инфекциях и аллергических поражениях респираторного тракта. Это открытие видится исключительно важным, указывающим новые пути совершенствования данного вида терапии [20].

Среди наследственных заболеваний нельзя не упомянуть муковисцидоз, успехи в диагностике и лечении которого в последнее время значительно прогрессировали благодаря определению генетических маркеров заболевания, внедрению высокочувствительных методов определения повышенного уров-

ня хлоридов в поте (макродакт, нанодакт), внедрению современной муколитической терапии дорназой-альфа (пульмозим), плановой внутривенной антибиотикотерапии, ингаляционных антибиотиков с антисинегнойной активностью (колимицин, тобрамицин), высокоактивной ферментотерапии креонами [21].

Значительный успех обозначился в понимании патогенеза синдрома Картагенера и первичной цилиарной дискинезии, обусловленных врожденной неподвижностью ресничек дыхательного эпителия. В нашей клинике наблюдались 118 больных с этой патологией, разработаны и внедрены оригинальные методы диагностики заболевания. Мировые достижения и многообразный опыт нашей клиники по диагностике, наблюдению и лечению детей с этой патологией отражены в недавней одноименной монографии [22].

На фоне успехов в решении проблем диагностики и лечения наиболее распространенных хронических бронхолегочных заболеваний обратили на себя внимание редкие заболевания легких. Эта проблема стала актуальной для всего мирового сообщества, так как, несмотря на редкость заболеваний, общее число больных оказалось весьма существенным [23, 24]. В 1983 г. в США была создана первая Национальная организация по изучению редких болезней (NORD-National Organization for Rare Disorders), позднее аналогичные структуры были образованы в странах Европы, в Японии, Австралии и Канаде. Эти некоммерческие организации имеют своей целью оказание помощи пациентам, страдающим редкими формами заболеваний; основные их ресурсы направлены на научные изыскания в области диагностики и терапии этих страданий. Научная деятельность осуществляется под эгидой и с участием Национального института здоровья США, других крупных национальных и международных медицинских организаций и подкреплена рядом законодательных актов. Согласно российскому законодательству, к редким отнесены те заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 000 населения страны. Однако понятно, что показатель распространенности не может служить единственным критерием для отнесения заболевания к разряду редких; для этого требуется комплексная оценка, учитывающая трудности диагностики, тяжесть течения и прогноз, эффективность терапии. Для удобства регистрации редких заболеваний разработан международный информационный портал <http://WWW.ORDHA.NET>, где наряду с шифром МКБ10 и OMIM каждому редкому заболеванию присвоен свой ORPHA-номер. Там же приводятся данные, касающиеся основных клинических признаков патологии, ее распространенности, типа наследования. Среди 5954 редких болезней, представленных на портале ORPHA.NET, имеется 187 заболеваний, при которых поражение легких является единственным или ведущим синдромом. По данным

нашей клиники пульмонологии и созданного совместно с сотрудниками Московского центра новых информационных технологий регистра редких заболеваний легких, на их долю приходится до 2—3% от общего числа госпитализированных больных с хронической бронхолегочной патологией [24].

Большинство редких болезней легких являются генетически детерминированными; вместе с тем отдельные формы имеют аллергическую, инфекционную природу или являются следствием других причин. Очень условно среди редкой легочной патологии можно выделить группу наследственных заболеваний легких, группу врожденных пороков развития легких и бронхов, заболевания легких диссеминированного и интерстициального характера, поражения легких при других редких заболеваниях.

Вместе с тем можно выделить ряд клинических особенностей, характерных для всех редких заболеваний:

- манифестация в большинстве случаев с раннего детского возраста;
- хроническое прогрессирующее течение, нередко приводящее к инвалидизации;
- резистентность к терапии или ее низкая эффективность.

Диагностика редких болезней легких требует широких и глубоких знаний, использования высокотехнологичных методов обследования, включающих современные инструментальные, иммунологические, молекулярно-генетические, морфологические исследования. Своевременное выявление этих разнообразных нарушений, оказание адекватной помощи больным с редкими легочными заболеваниями представляет одно из приоритетных направлений дальнейшего развития пульмонологии детского возраста.

Большое внимание не только в среде пульмологов, но и в широкой общественной аудитории уделяется проблеме табакокурения. Доказано, что это пагубное воздействие является главным фактором формирования хронической обструктивной болезни легких у взрослых. Калифорнийскими учеными недавно доказано, что негативный эффект воздействия никотина на плод передается через поколение — не только у детей, но и у внуков женщин, куривших во время беременности, повышен риск развития астмы в раннем возрасте. Никотин провоцирует эпигенетические изменения, такие как варьирование уровня метилирования ДНК и деацетилирования гистонов в различных органах и системах организма детей, в том числе в их гонадах. Эти изменения сохраняются при мейозе и наследуются следующими поколениями. Сотрудниками Нью-Йоркского медицинского колледжа создана экспериментальная генно-инженерная вакцина, благодаря которой в организме вырабатываются антитела, эффективно связывающие никотин и препятствующие развитию

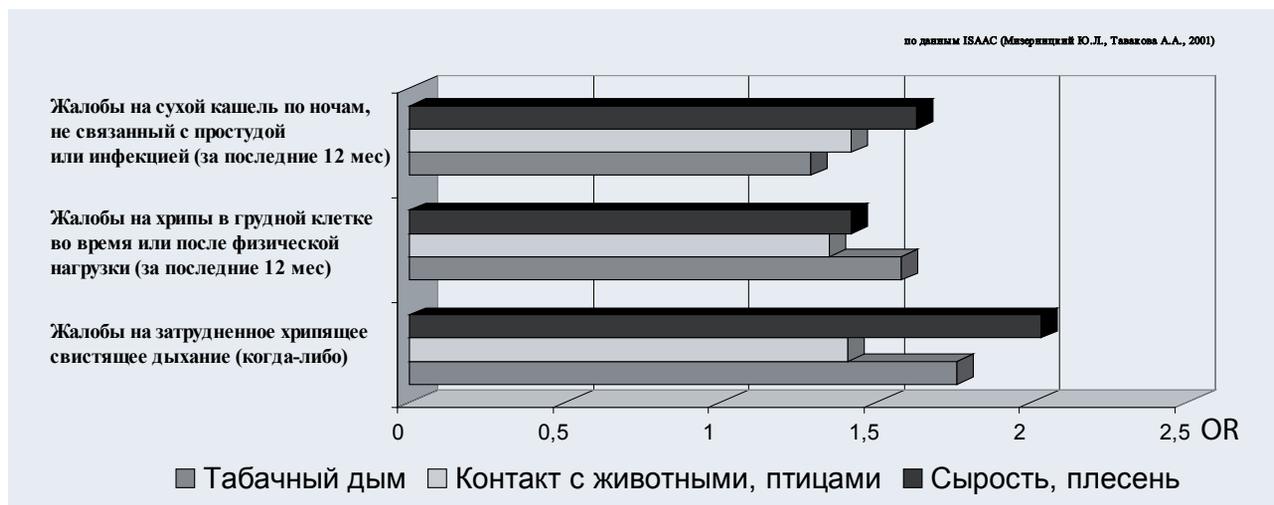


Рисунок. Частота различных респираторных симптомов у детей при воздействии неблагоприятных факторов домашнего окружения, по данным эпидемиологического исследования [25].

вышеуказанных нарушений.

Чрезвычайно актуальным во всем мире считается разработка эффективных антитабачных программ, пропаганда здорового образа жизни, борьба за здоровую экологическую обстановку, включающую не только внешнюю среду, но и условия домашнего окружения (см. рисунок) [25].

Доказан вклад химических факторов в сенсбилизацию детей с бронхиальной астмой. В целом патология легких является чувствительным интегральным маркером загрязнения окружающей среды и нездорового образа жизни [26]. К сожалению, в России пока мало результативных исследований на эту тему.

Образовательным программам, способствующим повышению комплайенса с пациентами, вообще придается исключительно важное значение в пульмонологии. Актуальность этих разработок не требует комментариев.

В последние годы произошла важная трансформация воззрений на бронхолегочную дисплазию у детей. По сути, она признана состоянием после острого повреждения дыхательных путей вследствие жестких

режимов искусственной вентиляции легких в периоде новорожденности, особенно на фоне морфофункциональной незрелости у недоношенных детей. Это состояние, имеющее свои возрастные рамки, со временем проходит или реализуется в ту или иную хроническую патологию (хронический бронхит, бронхиальную астму, проч.). Стандарты ведения таких пациентов представлены в недавно разработанной коллективом экспертов научно-практической программе «Бронхолегочная дисплазия» [27].

Незаслуженно мало в мировой практике уделяется внимания методам реабилитации детей с хронической бронхолегочной патологией, лишь на том основании, что эти методы трудно поддаются верифицированной оценке с позиций доказательной медицины. Тем не менее, на наш взгляд, они несут в себе большой, но пока еще скрытый потенциал [28, 29].

Изложенные выше позиции, с нашей точки зрения, представляют «лицо современной пульмонологии детского возраста», наиболее существенные ее достижения и направления, нуждающиеся в приоритетной разработке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Этапы большого пути (1927—2012). Московскому НИИ педиатрии и детской хирургии — 85 лет. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Дина, Ю.Л. Мизерницкого. М: Прессарт 2012; 482. (Stages of the great way (1927—2012). Moscow research Institute of Pediatrics and children's surgery — 85 years. Eds. A.D. Tsaregorodtsev, V.V. Dlin, Yu.L. Mizernitski. Moscow: Pressart 2012; 482.)
2. Внебольничная пневмония у детей (распространенность, диагностика, лечение и профилактика). Научно-практическая программа. М: Оригинал-макет 2011; 64. (Community-acquired pneumonia in children (prevalence, diagnosis, treatment and prevention). Scientific and practical program. Russian respiratory society. Moscow: Original-maket 2011; 64.)
3. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний у детей (ОРИ, бронхиты и пневмонии). Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: Медпрактика-М 2013; 13: 121—137. (Mizernitski Yu.L., Sorokina E.V. Modern approaches to diagnostics, treatment and prevention of acute respiratory infections in children (acute respiratory diseases, bronchitis and pneumonia). Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Moscow: Medpraktika-M 2013; 13: 121—137.)
4. Аксенова В.А., Барышникова Л.А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России Пульмонология детского возраста: проблемы и реше-

- ния. М: Медпрактика-М 2013; 12: 51—63. (Aksenova V.A., Baryshnikova L.A. New screening and diagnosis of various manifestations of TB infection among children and adolescents in Russia. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Moscow: Medpraktika-M 2013; 12: 51—63.)
5. *Сорокина Е.В., Аксенова В.А., Соколова Л.В. и др.* Клиническое значение реакции диаскинтест® в диагностике туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: Медпрактика-М 2011; 11: 92—93. (Sorokina E.V., Aksenova V.A., Sokolova L.V., Gritsaj T.S., Rozinova N.N., Mizernitski Yu.L. The clinical significance of reaction diaskintest® in the diagnosis of tuberculosis in children with chronic non-specific respiratory diseases. Moscow: Medpraktika-M 2011; 11: 92—93.)
 6. *Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.)* Хронические заболевания легких у детей. М: Практика 2011; 224. (Rozinova N.N., Mizernitski Yu.L. (Eds.) Chronic lung disease in children. Moscow: Praktika 2011; 224.)
 7. *Ланге С., Уолш Дж.* Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки. М: ГЭОТАР-Медиа 2010; 431. (Lange S., Uolsh D. Radiological diagnosis of diseases of the chest. Moscow: GEOTAR-Media 2010; 431.)
 8. *Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М.* Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М: Медпрактика-М 2012; 176. (Mizernitski Yu.L., Tsyplenkova S.E., Mel'nikova I.M. Modern methods of estimation of the functional state of bronchopulmonary system in children. Moscow: Medpraktika-M 2012; 176.)
 9. *Жаков Я.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е.* Клиническое значение исследования цитоиммунологических показателей индуцированной мокроты при бронхиальной астме у детей в возрасте до 5 лет. Вopr практ педиат 2010; 1: 8—12. (Zhakov Ya.I., Mizernitski Yu.L., Rybakova O.G., Minina E.E. The clinical significance of research cyto-immunological parameters induced sputum from bronchial asthma in children under 5 years of age. Vopr prakt pediatrii 2010; 1: 8—12.)
 10. *Мизерницкий Ю.Л., Кабулов Г.Г.* Проблемы иммунологии в пульмонологии детского возраста (взгляд клинициста). J. Azerb Allergy Clin Immunology 2013; 1: 36—41. (Mizernitski Yu.L., Kabulov G.G. J. Problems of an immunology in pulmonology children (the opinion of a Clinician). Azerb Allergy Clin Immunology 2013; 1: 36—41.)
 11. *Мизерницкий Ю.Л.* Моноклональные антитела — новый класс лекарственных средств для «мишень»-направленной терапии. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: Медпрактика-М 2013; 13: 60—68. (Mizernitski Yu.L. Monoclonal antibodies — a new class of medicines for target-oriented therapy. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Moscow: Medpraktika-M 2013; 13: 60—68.)
 12. *Asher M.I., Montefort S., Bjorkstren B. et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006; 368: 9537: 733—743.
 13. Kendig and Chernick's Disorders of the respiratory tract in children. Eighth edition. ElsevierSaunders, USA 2012; 1142.
 14. *Генне Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л.* Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Педиатрия 2010; 4: 5—15. (Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitski Yu.L. Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. Pediatriya 2010; 4: 5—15.)
 15. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (4-е изд., испр. и перераб.). М: Оригинал-макет 2012; 184. (The national program «Bronchial asthma in children. Strategy of treatment and preventive maintenance» (4th ed., Corr. and Rev.). Moscow: Original-maket 2012; 84.)
 16. *Генне Н.А., Колосова Н.Г.* К 15-летию первой Национальной программы по бронхиальной астме у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: Медпрактика-М 2013; 13: 204—212. (Geppe N.A., Kolosova N.G. To the 15 anniversary of the first National program for bronchial asthma at children. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Moscow: Medpraktika-M 2013; 13: 204—212.)
 17. *Генне Н.А.* Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: Практическое руководство для врачей. М 2008; 84. (Geppe N.A. Inhalation nebulizer therapy of respiratory diseases in children: a Practical guide for physicians. M 2008; 84.)
 18. *Миненкова Т.А.* Клинико-иммунологическое особенности и аллергических заболеваний легких у детей с грибковой сенсибилизацией и обоснование их антимикотической терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2010; 24. (Minenkova T.A. Clinical and immunological features of allergic diseases of lungs with fungal sensitization and the rationale for their antimycotic therapy: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M 2010; 24.)
 19. *Лев Н.С.* Гиперсенситивный пневмонит у детей. Земский врач 2010; 3: 32—37. (Lev N.S. Hypersensitive pneumonia in children. Zemskij vrach 2010; 3: 32—37.)
 20. *Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М.* Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М: Медпрактика-М 2013; 120. (Mizernitski Yu.L., Mel'nikova I.M. Mucolytic and expectorant pharmacotherapy for lung diseases in children. Moscow: Medpraktika-M 2013; 120.)
 21. *Гинтер Е.К., Капранов Н.И., Петрова Н.В., Каширская Н.Ю.* Муковисцидоз: достижения и проблемы на современном этапе. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: Медпрактика-М 2011; 11: 168—196. (Ginter E.K., Kapranov N.I., Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu. Cystic fibrosis: achievements and problems at the present stage. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Moscow: Medpraktika-M 2011; 11: 168—196.)
 22. *Розина Н.Н., Богорад А.Е.* Синдром Картагенера у детей. М: Династия 2007; 80. (Rozinova N.N., Bogorad A.E. Kartagener syndrome in children. Moscow: «Dinastiya» 2007; 80.)
 23. *Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.)* Редкие заболевания легких у детей. Клинические наблюдения. М: Оверлей 2009; 192. (Rozinova N.N., Mizernitski Yu.L. (Eds.) Rare lung disease in children. Clinical observations. M: Overlay 2009; 192.)
 24. *Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н., Соколова Л.В. и др.* Редкие заболевания легких у детей — актуальная проблема современной пульмонологии. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 4(1): 44—49. (Mizernitski Yu.L., Rozinova N.N., Sokolova L.V., Bogorad A.E., Gryazina O.V. Rare lung disease in children — a topical problem of modern pulmonology. Ros vestn perinatol i pediat 2012; 57; 4: 1: 44—49.)
 25. *Батошаргалова Б.Ц.* Табакокурение у подростков. Земский врач 2012; 5: 28—34. (Batozhargalova B.Ts. Tobacco use in adolescents. Zemskij vrach 2012; 5: 28—34.)
 26. *Мизерницкий Ю.Л.* Экологически обусловленные заболевания органов дыхания у детей. В кн.: Экологическая педиатрия (под ред. А.Д. Царегородцева, А.А. Викторова, И.М. Османова). Общественная палата Российской Федерации. М: Триада-Х 2011; 102—119. (Mizernitski Yu.L. Environmental diseases of the respiratory system of children. In: Enkologicheskaya pediatriya (Ed. A.D. Tsaregorodtsev, A.A. Viktorov, I.M. Osmanov). Obshhestvennaya palata Rossijskoj Federatsii. Moscow: Triada-KH 2011; 102—119.)
 27. Национальная программа «Бронхолегочная дисплазия» М: Оригинал-макет 2012; 88. (The national programme

«Bronchopulmonary dysplasia» Moscow: Original-maket 2012; 88.)

28. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н., Мельникова И.М. и др. Современные возможности повышения эффективности реабилитационно-восстановительного лечения при заболеваниях органов дыхания у детей. В кн.: Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., Корсунский А.А. Организация работы современного педиатрического пульмонологического центра. М 2008; 20—26. (Mizernitski Yu.L., Ermakova I.N., Mel'nikova I.M. et al. Modern possibilities of increasing the effectiveness of rehabilitation and restorative treatment of respiratory diseases in children. In: Mizernitski Yu.L., Tsaregorodtsev A.D., Korsunski A.A. Organizatsiya raboty sovremennogo pediatricheskogo pul'monologicheskogo tsentra. Moscow 2008; 20—26.)
29. Хан М.А., Мизерницкий Ю.Л., Лян Н.А. Принципы и современные технологии реабилитации в пульмонологии детского возраста. Детская и подростковая реабилитация 2012; 2: 19: 53—62. (Khan M.A., Mizernitski Yu.L., Lyan N.A. Modern possibilities of increasing the effectiveness of rehabilitation and restorative treatment of respiratory diseases in children. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya 2012; 2: 19: 53—62.)

Поступила 11.09.13

Последствия гестоза (преэклампсии)

В.Н. Перфилова, Л.И. Михайлова, И.Н. Тюренков

Волгоградский государственный медицинский университет

Consequences of gestosis (preeclampsia)

V.N. Perfilova, L.I. Mikhailova, I.N. Tyurenkov

Volgograd State Medical University

В обзоре представлены результаты анализа данных отечественной и зарубежной литературы, которые показывают, что тяжелый гестоз (преэклампсия) является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Тяжелый гестоз ведет к нарушению роста и развития плода, рождению недоношенных детей, формированию перинатальных поражений гипоксического характера центральной нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной, дыхательной и других систем, что негативно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы жизни. У женщин с пре- или эклампсией в анамнезе в последующем имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых (атеросклероза, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий, артериальной гипертонии), цереброваскулярных заболеваний, патологии почек и органов зрения, сахарного диабета, нарушения памяти.

Ключевые слова: дети, беременные женщины, преэклампсия, перинатальные поражения, риск развития заболеваний.

The review presents the results of an analysis of the data available in the Russian and foreign literature, which show that severe gestosis (preeclampsia) is a main cause of perinatal morbidity and mortality. Severe gestosis leads to impaired fetal growth and development, premature births, the development of perinatal hypoxic lesions of the central nervous, cardiovascular, endocrine, immune, respiratory, and other systems, which adversely affects the health status of children in their later life. Women with a history of preeclampsia or eclampsia are further at increased risk for cardiovascular (atherosclerosis, coronary heart disease, peripheral arterial diseases, and hypertension), cerebrovascular diseases, abnormalities of the kidney and organs of vision, diabetes, and memory impairments.

Key words: infants, pregnant women, preeclampsia, perinatal lesions, risk for diseases.

Тяжелый гестоз (преэклампсия) является наиболее серьезным осложнением беременности, представляющим опасность для жизни матери и ребёнка. Почти всегда при нем, вследствие нарушения функции жизненно важных органов — головного мозга, печени, легких, почек, — формируется и прогрессирует полиорганная недостаточность. Последствия перенесенного осложнения проявляются не только в раннем послеродовом периоде, но и в последующие годы жизни женщины. Тяжелый гестоз занимает стабильное третье место среди причин материнской смертности, является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, ведет к нарушению роста и развития плода, рождению недоношенных детей, формированию перинатальных поражений гипоксического характера, в первую очередь центральной нервной, сердечно-сосудистой, эн-

докринной, иммунной, дыхательной и других систем. Это негативно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы жизни [1—4].

Неврологические и психические расстройства у детей, рожденных от матерей с тяжелым гестозом (преэклампсией)

Результаты обследования в течение первого месяца жизни 285 детей, родившихся у матерей с гестозом тяжелой степени, позволили выявить, что факторами риска церебральных и неврологических расстройств у детей являются малый срок гестации при рождении, тяжелый соматический анамнез матери, раннее начало и длительное течение гестоза, неэффективная терапия, развитие на фоне тяжелого гестоза хронической внутриутробной гипоксии и задержки роста плода [5].

Установлено неблагоприятное влияние гестоза тяжелой степени на процесс формирования памяти у детей. Изучены особенности памяти у 224 детей в возрасте от 4 до 7 лет, имеющих отдаленные последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Сниженный уровень памяти обнаружен у 42% детей с нарушением двигательных реакций (общей и тонкой моторики) и у 59% детей с нарушением речи [6]. А. Whitehouse и соавт. [7] исследовали вербальный (словарный тест в картинках Пибоди, Peabody Picture

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:13–18

Адрес для корреспонденции: Тюренков Иван Николаевич — член-корр. РАМН, проф., д.м.н., зав. каф. фармакологии и биофармации Волгоградского государственного медицинского университета

Михайлова Людмила Ивановна — асп. той же каф.

Перфилова Валентина Николаевна — д.б.н., ст.н.с. лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета
400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Vocabulary Test-Revised — PPVT-R) и невербальный (с использованием матриц Равена, Ravens Colored Progressive Matrices — RCPM) интеллект 1389 детей (средний возраст 10,6 года), 279 из них родились у матерей с гестационной гипертензией, 34 — у матерей с преэклампсией. Средний балл PPVT-R у потомства беременных с гестационной гипертензией был на 1,71, а с преэклампсией — на 3,53 пункта ниже, чем у детей от матерей с физиологической беременностью. При этом не было различий в баллах между группами по RCPM-тесту, что свидетельствует о негативном влиянии преэклампсии и гестационной гипертензии на развитие вербальных способностей у детей.

Неврологическая симптоматика у новорожденных от матерей с тяжелыми гестозами характеризуется следующими синдромами:

- угнетение ЦНС (снижение или отсутствие коммуникабельности, спонтанной двигательной активности, плавающие движения глазных яблок, мышечная гипотония, отсутствие или снижение рефлексов);
- гипервозбудимость (тремор, спонтанный рефлекс Моро, беспокойство, горизонтальный нистагм, повышенный мышечный тонус);
- внутричерепная гипертензия (беспокойство, вскрикивания, тремор, сходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм, симптом Грефе, выбухание родничка и расхождение швов, гиперестезия);
- вегетовисцеральные нарушения (гиперсимпатикотония, гиперпарасимпатикотония);
- судорожный синдром (тонико-клонические, парциальные судороги) [5, 8].

Преэклампсия является фактором риска развития у детей церебрального паралича (нескорректированное отношение шансов 2,5, 95% доверительный интервал от 2,0 до 3,2). Рождение ребенка малого гестационного возраста значительно увеличивает этот риск (нескорректированное отношение шансов 3,2; ДИ¹ от 1,5 до 6,7) [9]. Ретроспективное исследование с включением 213 детей с детским церебральным параличом, родившихся на сроке более 36 нед гестации, показало, что 57% из них были мужского пола, преобладающими типами детского церебрального паралича являлись спастическая тетраплегия — у 78 (36,61%) детей и спастический паралич — у 65 (30,51%). При этом ведущим фактором риска возникновения детского церебрального паралича была преэклампсия [10].

С предшествующей преэклампсией у беременных связывают увеличение риска развития эпилепсии у детей [11]. В когортном исследовании среди 1 537 860 родившихся в Дании детей было выявлено 45 288 (2,9%) случаев рождения от матерей с преэклампсией. Из них 20 260 (44,7%) пациентам в течение следующих 27 лет был поставлен диагноз эпилепсии. Частота возникновения заболевания коррелировала со степенью тяжести осложнения беременности.

¹ Доверительный интервал.

Окислительный стресс, возникающий при преэклампсии вследствие тканевой гипоксии, приводит к повреждению эндотелия сосудов, мембран форменных элементов крови, нарушению реологических, коагуляционных свойств крови и микроциркуляции, что негативно влияет на плаценту и головной мозг плода [4, 12, 13]. Тканевая гипоксия может быть причиной преэклампсии, ведущей к преждевременным родам и повышению риска возникновения психозов у взрослого потомства [14–16]. Выявлено, что дети, рожденные от матерей с преэклампсией, чаще других страдают от психических расстройств. S. Tuovinen и соавт. [17] показали, что девочки от матерей, беременность которых осложнялась гипертензией без протеинурии, имели в 1,19 раза более высокий риск психических расстройств (ДИ: 1,01–1,41), значительное увеличение риска аффективных и тревожных расстройств — в 1,44 раза (ДИ: 1,11–1,88) и 1,39 раза (ДИ: 0,99–1,93) соответственно. В ранее проведенном этими же авторами исследовании было показано, что у 30% ($p < 0,04$) потомства обоих полов от первородящих женщин с преэклампсией в зрелом возрасте появляются депрессивные симптомы [18].

Гестоз (преэклампсия) как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии у детей в постнатальном периоде

Метаанализ (18 исследований, 45 249 человек) позволил выявить, что у детей, рожденных от матерей с гестозом, в детском и юношеском возрасте систолическое артериальное давление выше на 2,3 мм рт.ст. диастолическое — на 1,35 мм рт.ст., чем у потомства женщин с неосложненной беременностью, что повышает риск ишемической болезни на 8%, инсульта на 12%. Кроме того, обнаружено снижение функции эндотелия и увеличение в крови уровня маркера воспаления С-реактивного белка и ангиогенного фактора роста ФМС-подобной тирозинкиназы у детей 5–8 лет, рожденных от матерей с преэклампсией, что поддерживает концепцию трансгенерационного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории детей [19].

Существенным подтверждением вышесказанного является работа K. Tornburg и D. Barker (OHSU Heart Research Center) в сотрудничестве с Eero Kajantie (National Public Health Institute, Финляндия). Авторы обнаружили, что из 6410 детей, рожденных в Хельсинки между 1934 и 1944 г., 284 ребенка появились на свет от матерей, беременность у которых была осложнена преэклампсией, 1592 — от матерей с гестационной гипертензией. Ученые проследили, что в период с 1973 по 2003 г. в возрасте от 40 до 70 лет у 272 из них был инсульт, в том числе в 100 случаях беременность у матерей была осложнена или преэклампсией, или гестационной гипертензией [20].

В большом когортном исследовании, проведенном в Великобритании и включавшем детей в возрасте

9—12 лет, выявлено, что дети, родившиеся у матерей с преэклампсией и гестационной гипертензией, имели более высокое систолическое давление — на 2,04 мм (95% ДИ: 1,33—2,76) и 1,82 мм (95% ДИ: 0,03—3,62) соответственно — и диастолическое артериальное давление — на 1,10 мм (95% ДИ: 0,47—1,73) и 1,26 мм (95% ДИ: 0,32—2,85) соответственно, что способствует возникновению гипертонической болезни в более позднем периоде [21, 22].

Обследование детей, родившихся у женщин с физиологической беременностью и у женщин с преэклампсией, показало, что у детей, родившихся у женщин с преэклампсией, давление в легочной артерии на 30% выше, а потокопосредованная дилатация плечевой артерии на 30% меньше; между показателями отмечается выраженная обратная зависимость ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Можно предположить, что преэклампсия вызывает нарушение в системной и легочной циркуляции у родившихся детей, что является причиной гипоксической легочной гипертензии уже в детстве и может привести к сердечно-сосудистым заболеваниям в дальнейшей жизни [23].

Влияние гестоза (преэклампсии) на функциональное состояние других систем

В настоящее время особое внимание уделяется проблеме развития репродуктивной системы в антенатальном периоде, так как часто именно в это время формируются основы будущей патологии. Были исследованы гормональные показатели и нейроэндокринные взаимодействия системы репродукции у новорожденных детей от матерей с физиологической беременностью и с гестозом. У последних выявлены гормональные нарушения — дисбаланс тиреотропно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем, что может отрицательно сказываться на формировании репродуктивной системы в дальнейшем [24].

В эпифизе мозга, промежуточной и задней долях гипофиза плода в условиях гестоза усиливается полиплоидизация клеток и интенсифицируются процессы массовой клеточной гибели. Наблюдается прямая корреляция выраженности этих процессов и степени тяжести материнского гестоза [25].

Показан рост числа заболеваний дыхательных путей, таких как респираторный дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия, у детей, матери которых перенесли преэклампсию [26]. Установлено, что преэклампсия является важным фактором риска бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Умеренная и тяжелая форма заболевания развивалась значительно чаще у недоношенных детей, рожденных от матерей с преэклампсией (38,5%), чем у недоношенных детей от матерей с физиологической беременностью (19,5%). Возможно, это связано с нарушением ангиогенеза, возникающим при осложнении беременности [27].

Сердечно-сосудистые нарушения и заболевания по-

чек у женщин, перенесших беременность, осложненную гестозом (преэклампсией)

Выявлено, что женщины с пре- или эклампсией в анамнезе имеют в последующем повышенный риск развития сердечно-сосудистых (атеросклероза, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий, артериальной гипертензии), цереброваскулярных заболеваний, патологии почек и органов зрения, сахарного диабета, нарушения памяти [28—34].

В работе С. Evans и соавт. [35] показано, что через 16 мес после родов более высокое систолическое, диастолическое артериальное давление и общее сосудистое сопротивление наблюдается у женщин, у которых беременность была осложнена преэклампсией, по сравнению с женщинами с физиологической беременностью (86 ± 3 мм рт.ст. против 80 ± 1 мм рт.ст., $p = 0,04$; 68 ± 2 мм рт.ст. против 64 ± 1 мм рт.ст., $p = 0,04$; 1784 ± 114 дин·с/см⁵ против 1562 ± 37 дин·с/см⁵, $p = 0,03$ соответственно). При этом скорость кровотока в сосудах предплечья была снижена ($136 \pm 22\%$ против $245 \pm 21\%$; $p = 0,01$), что указывает на нарушенную функцию эндотелия, хотя существенных различий уровня маркеров активации эндотелия, дислипидемии и окислительного стресса не выявлено. Такие гемодинамические сдвиги увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

По результатам ретроспективного эпидемиологического исследования у женщин с преэклампсией через 14 лет после беременности распространенность артериальной гипертензии в среднем более 50%, риск смерти от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в 2 раза, а при преэклампсии с ранним началом (до 34 нед беременности) — в 4 раза выше по сравнению с беременными без осложнений [36]. Механизмы, которые обуславливают повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с преэклампсией, до конца не поняты, но фактом является то, что эндотелиальная дисфункция сохраняется у них много лет после беременности, о чем свидетельствует сниженная эндотелийзависимая вазодилатация через 3 года послеродового периода [37]. Кроме того, высокие концентрации маркеров эндотелиальной активации, в том числе VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) — молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) — молекулы межклеточной адгезии 1, определяются у них в течение более 15 лет после беременности [38].

По некоторым данным, преэклампсия и гипертензия беременных являются важными факторами риска развития ишемической болезни сердца в послеродовом периоде. Проведенные в Швеции исследования показали, что стандартизированный коэффициент заболеваемости (incidence rate ratio, IRR) для последующего развития ишемической болезни сердца

при осложнении первой беременности гестационной гипертензией без протеинурии составил 1,6 (95% ДИ 1,3–2,0), при легкой форме преэклампсии — 1,9 (95% ДИ 1,6–2,2) и при тяжелой преэклампсии — 2,8 (95% ДИ 2,2–3,7) [39].

Преэклампсия и эклампсия могут быть причиной дальнейшего заболевания почек. Выявлено, что при однократной беременности, осложненной преэклампсией, относительный риск развития хронической почечной недостаточности составляет 4,7 (95% ДИ 3,6–6,1), при повторной осложненной беременности показатель возрастает до 6,7 (95% ДИ 4,3–10,6) при третьей — до 15,5 (95% ДИ 7,8–30,8) [40].

Семь когортных исследований, включавших 273 пациентки с преэклампсией и 333 — с неосложненной беременностью, позволили через 7 лет после родов выявить наличие микроальбуминурии в 31 и 7% случаев соответственно. При этом у женщин, в анамнезе которых отмечался тяжелый гестоз, наблюдалось 8-кратное увеличение содержания альбуминов в моче [28]. Микроальбуминурия служит ранним и прогностически важным маркером поражения почек. Она отражает начальные стадии дисфункции эндотелия и является одним из серьезнейших независимых факторов риска кардио- и цереброваскулярных событий и смерти от них. Прогрессирующее со временем повышение уровня микроальбуминурии однозначно указывает на ухудшение состояния сосудов [41, 42]. В работах В. Vikse и соавт., С. Valdiviezo и соавт. показано, что риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и почечной недостаточности возрастает пропорционально степени тяжести гестоза [31, 40].

Цереброваскулярные нарушения у женщин в послеродовом периоде, вызванные гестозом (преэклампсией)

При преэклампсии поражаются сосуды головного мозга, нарушаются ауторегулирующие механизмы, поддерживающие постоянство мозгового кровотока при значительных колебаниях церебрального перфузионного давления. Такие изменения особенно выражены у беременных с тяжелой формой эклампсии и могут привести к развитию гипертонической энцефалопатии и гиперперфузионного синдрома [43]. У женщин с преэклампсией на 6-й и 12-й неделях послеродового периода наблюдается прогрессирующее увеличение индекса резистентности сосудов головного мозга — глазной артерии, центральной артерии сетчатки, но не в средней мозговой артерии, что указывает на вазоконстрикцию мелких сосудов и возможность возникновения ишемии головного мозга [44].

Исследование случай — контроль, проведенное с использованием баз данных Duke University Medical Center Perinatal and Health Services Outcomes Database, включавшее 42 263 женщины, рожавших в период с 1979 по 2005 г., показало, что у 164 из них в возра-

сте приблизительно 40 лет, в среднем через 13,5 лет после родов были диагностированы острые нарушения мозгового кровообращения (субарахноидальные кровоизлияния, спонтанные внутримозговые кровоизлияния и ишемические инсульты) [45]. Кроме того, обнаружено, что ишемический и геморрагический инсульты после преэклампсии часто ассоциируются с синдромом обратимой задней энцефалопатии. Геморрагический инсульт является наиболее распространенным типом инсульта, связанным с осложненной беременностью и послеродовым периодом. Данные обследований в Nationwide Inpatient Sample женщин в возрасте от 15 до 44 лет свидетельствуют о том, что большинство случаев ассоциированных с беременностью геморрагических инсультов происходит в послеродовом периоде [46]. Факторами, независимо связанными с риском развития геморрагического инсульта, являются ранние гипертензии (ОШ² 2,6, 95% ДИ 1,34–5,07), гестационные гипертензии (ОШ 2,41, 95% ДИ 1,62–3,59) и самый неблагоприятный прогноз при преэклампсии/эклампсии (ОШ 10,4, 95% ДИ 8,3–13,0) [46]. В другом исследовании также выявлено, что из 27 женщин с преэклампсией и последующим инсультом 25 (93%) имели геморрагический и 2 (7%) — ишемический инсульты. Смертность при этом составила 54% [47]. Магнитно-резонансная томография, проведенная в Neuroimaging Centre at the School for Behavioural and Cognitive Neurosciences (Нидерланды) женщинам с преэклампсией в анамнезе, показала, что у них обнаруживается поражение белого вещества головного мозга в 37% случаев, в то время как у пациенток, имевших в прошлом беременность без осложнений, — в 21% случаев [48].

Метаболические нарушения у женщин, связанные с гестозом (преэклампсией)

В ретроспективное когортное исследование, проведенное в Данди (Шотландия), были включены 7187 матерей, которые в период с 1952 по 1958 г. родили 8648 детей. Из всех женщин 810 (11,3%) были с преэклампсией, у 745 (10,4%) впоследствии развился сахарный диабет 2-го типа. Логистическая регрессия показала наличие повышенного риска развития сахарного диабета 2-го типа у женщин с преэклампсией. У 221 ребенка, рожденного от матерей с осложненной беременностью, в последующем развился сахарный диабет 2-го типа (из них 137 человек были мужского пола и 84 — женского), однако эти данные не были статистически значимыми [49]. Ретроспективные исследования показали, что преэклампсия в 3–5 раз увеличивает риск возникновения метаболического синдрома через 8 лет после беременности [50].

Таким образом, несмотря на внедрение в акушерство и перинатологию высокотехнологичных мето-

² ОШ — отношение шансов.

дов исследования, средств профилактики и лечения осложнений, проблемы в этой области, по-прежнему, далеки от разрешения. Необходим поиск методов ранней диагностики, коррекции нарушений состоя-

ния матери и плода, способствующих благоприятному исходу беременности и родов и улучшающих качество жизни матери и ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиркова И.В., Севостьянова О.Ю., Якубович О.И. Алгоритм прогноза задержки развития плода и предупреждения перинатальной патологии при беременности, осложненной гестозом. Урал мед журн 2007; 2: 17–20. (Chirkova I.V., Sevost'yanova O.Yu., Jakubovich O.I. The algorithm prediction of fetal growth retardation and prevention of perinatal pathology in pregnancies complicated by preeclampsia. Ural med zhurn 2007; 2: 17–20.)
2. Василенко Л.В., Зрячкин Н.И., Василенко Т.Л. Состояние здоровья детей, родившихся после превентивного лечения беременных группы риска по внутриутробному инфицированию плода. Пробл репрод 2008; 3: 73–76. (Vasilenko L.B., Zrjachkin N.I., Vasilenko T.L. The health status of children born after the preventive treatment of pregnant women at risk for intrauterine infection of the fetus. Probl reprod 2008; 3: 73–76.)
3. Jansson T., Myatt L., Powell T.L. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease. Curr Vasc Pharmacol 2009; 7: 4: 521–533.
4. Padmini E., Lavanya S. Over expression of HSP70 and HSF-1 in endothelial cell during preeclamptic placental stress. ANZJOG 2011; 51: 1: 47–52.
5. Шалина Р.И., Шаряпова О.Ш., Викристюк Ю.В. и др. Тяжелый гестоз. Ближайшие результаты развития детей. Вopr гинекол, акуш и перинатол 2007; 3: 43–48. (Shalina R.I., Sharjapova O.Sh., Vikristjuk Ju.V. et al. Severe preeclampsia. Immediate results of children development. Vopr ginekol, akush i perinatol 2007; 3: 43–48.)
6. Кривоногова Т.С., Черновская Л.К., Матвеева Л.А. и др. Малые мозговые дисфункции и нарушение памяти у детей дошкольного возраста. Рос педиат журн 2003; 3: 11–13. (Krivonogova T.S., Chernovskaja L.K., Matveeva L.A. et al. Small brain dysfunction and memory impairment in preschool children. Ros pediat zhurn 2003; 3: 11–13.)
7. Whitehouse A. J., Robinson M., Newnham J. P et al. Do hypertensive diseases of pregnancy disrupt neurocognitive development in offspring? Pediatric and Perinatal Epidemiology 2012; 26: 2: 101–108.
8. Рогалева Т.Е., Терешков П.П., Федосеева Т.А. и др. Роль цитокинов в развитии церебральных поражений у новорожденных от матерей с гестозами. Забайкальский мед вестн 2007; 2: 21–25. (Rogaleva T.E., Tereshkov P.P., Fedoseeva T.A. et al. The role of cytokines in the development of cerebral lesions in infants of mothers with gestoses. Zabajkal'skij med vestn 2007; 2: 21–25.)
9. Strand K.M., Heimstad R., Iversen A.C. et al. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study BMJ 2013; 347: 4089.
10. Kulak W., Okurowska-Zawada B., Sienkiewicz D. et al. Risk factors for cerebral palsy in term birth infants. Adv Med Sci 2010; 55: 2: 216–221.
11. Wu C.S., Sun Y., Vestergaard M. et al. Preeclampsia and risk for epilepsy in offspring. Pediatrics 2008; 122: 5: 1072–1078.
12. Wang Y., Alexander J.S. Placental pathophysiology in preeclampsia. Pathophysiol 2000; 6: 261–270.
13. Roberts J.M., Hubel C.A. Oxidative stress in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1177–1178.
14. Boog G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 2: 130–136.
15. Lindström K., Lindblad F., Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: a Swedish national cohort study. Pediatrics 2009; 1: 47–53.
16. Gustafsson M.W., Josefsson A., Selling E. K. et al. Preterm birth or foetal growth impairment and psychiatric hospitalization in adolescence and early adulthood in a Swedish population based birth cohort. Acta Psychiatr Scand 2009; 1: 54–61.
17. Tuovinen S., Räikkönen K., Pesonen A. K. et al. Hypertensive disorders in pregnancy and risk of severe mental disorders in the offspring in adulthood: the Helsinki Birth Cohort Study. J Psychiat Res 2012; 46: 3: 303–310.
18. Tuovinen S., Räikkönen K., Kajantie E. et al. Depressive symptoms in adulthood and intrauterine exposure to preeclampsia: the Helsinki Birth Cohort Study. Int J Obstetrics Gynaecol 2010; 117: 10: 1236–1242.
19. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B. et al. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. Hypertension 2011; 58: 1: 63–69.
20. Kajantie E., Eriksson J.G., Osmond C. et al. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring the helsinki birth cohort study. Stroke 2009; 40: 4: 1176–1180.
21. Lawlor D.A., Macdonald-Wallis C., Fraser A. et al. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Eur Heart 2012; 33: 3: 335–345.
22. Davis E.F., Lazdam M., Lewandowski A.J. et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. Pediatrics 2012; 129: 6: 1552–1561.
23. Jayet P.Y., Rimoldi S.F., Suber T. et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. Circulation 2010; 122: 488–494.
24. Элгина С.И. Репродуктивная система новорожденных девочек. Успехи современного естествознания 2005; 9: 84–86. (Elgina S.I. The reproductive system of female newborns. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya 2005; 9: 84–86.)
25. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулук Г. И., Кихтенко Е.В. и др. Влияние ОПГ — гестоза матери на полиплоидность ядер клеток гипофиза. Медицина сегодня и завтра 2006; 2: 8–10. (Jakovcova A.F., Gubina-Vakulik G. I., Kihtenko E.V. et al. The influence of maternal EPG-preeclampsia on polyploid cell nuclei of the pituitary gland. Medicina segodnja i zavtra 2006; 2: 8–10.)
26. Suppo de Souza Rugolo L. M., Bentlin M.R., Trindade C.E. Preeclampsia: early and late neonatal outcomes. Neoreviews 2012; 13: 9: 532–541.
27. Ozkan H., Cetinkaya M., Koksall N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. J Maternal-Fetal Neonatal Medicine 2012; 12: 1: 61.
28. McDonald S.D., Han Z., Walsh M.W. et al. Kidney disease

- after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 6: 1026—1039.
29. Young B., Hacker M.R., Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2011; 31: 1: 50—58.
 30. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31: 1: 111—122.
 31. Valdiviezo C., Garovic V.D. Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: Their contributions to cardiovascular risk. *Clin. Cardiol.* 2012; 35: 3: 160—165.
 32. Drost J.T., van der Schouw Y.T., Ottervanger J.P. et al. Electrocardiographic parameters in women ten years post-early preeclampsia. *Maturitas* 2011; 73: 2: 148—151.
 33. Hermes W., Van Kesteren F., De Groot C.J. Preeclampsia and cardiovascular risk. *Minerva Ginecol* 2012; 64: 4: 281—292.
 34. Fraser A., Nelson S.M., Macdonald-Wallis C. et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation* 2012; 125: 11: 1367—1380.
 35. Evans C.S., Gooch L., Flotta D. et al. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2011; 58: 57—62.
 36. Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi, S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123: 2856—2869.
 37. Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S. et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; 285: 1607—1612.
 38. Sattar N., Ramsay J., Crawford L. et al. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2003; 42: 39—42.
 39. Wikström A.K., Haglund B., Olovsson M. et al. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *SNBJOG* 2005; 112: 11: 1486—1491.
 40. Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 800—809.
 41. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1: 97—108.
 42. Lee M., Saver J.L., Chang K.H. et al. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2010; 41: 11: 2625—2631.
 43. Belfort M.A., Varner M.W., Dizon-Townson D.S. et al. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 3: 626—634.
 44. Giannina G., Belfort M.A., Cruz A. et al. Persistent cerebrovascular changes in postpartum preeclamptic women: a Doppler evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 5: 1213—1218.
 45. Moyer P. Certain pregnancy complications linked to subsequent risk of stroke. <http://www.medscape.com/view/article/513757> — overview
 46. Bateman B.T., Schumacher H.C., Bushnell C.D. et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology* 2006; 67: 3: 424—429.
 47. Martin J.N., Thigpen B.D., Moore R.C. et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 105: 2: 246—254.
 48. Aukes A.M., De Groot J.C., Wiegman M.J. et al. Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia. *BJOG* 2012; 119: 9: 1117—1122.
 49. Libby G., Murphy D.J., McEwan N.F. et al. Pre-eclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort. *Diabetologia* 2007; 50: 3: 523—530.
 50. Giguère Y., Charland M., Thériault S. et al. Linking preeclampsia and cardiovascular disease later in life. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 6: 985—993.

Поступила 10.09.13

Диагностика и профилактика ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний у детей

Е.А. Николаева

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Diagnostics and prevention of nuclear-encoded mitochondrial diseases in infants

Е.А. Nikolaeva

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлен анализ публикаций последних лет, посвященных клиническим проявлениям, вопросам диагностики митохондриальной патологии, обусловленной дефектами ядерных генов. В научный анализ были включены около 100 генов. В соответствии с кодируемым белком и его функцией выделены 9 групп генов, оказывающих влияние на процессы клеточной биоэнергетики. По срокам манифестации заболевания разделены на группы: болезни раннего возраста (в том числе новорожденных), детского возраста, подростков и взрослых. Обращено внимание на трудность идентификации отдельных форм заболеваний в силу клинического полиморфизма проявлений мутаций отдельных генов и в то же время большого сходства клинических симптомокомплексов, обусловленных разными энзимными и генными дефектами. Представлены дополнительные критерии дифференциальной диагностики заболеваний: 3-метилглутаконовая ацидурия, деплеция и множественные делеции митохондриальной ДНК. Сделан вывод о необходимости более широкого внедрения метода полного экзомного секвенирования, позволяющего выявлять не только часто встречающиеся, но и редкие генные мутации ядерной ДНК. Идентификация генного дефекта дает возможность медико-генетического консультирования и профилактики распространения тяжелой патологии в семье.

Ключевые слова: дети, митохондриальные заболевания, симптомы, ядерная ДНК, митохондриальная ДНК, деплеция, множественные делеции, 3-метилглутаконовая ацидурия, диагностика, полное экзомное секвенирование.

The paper analyses recent publications on the clinical manifestations and diagnosis of mitochondrial diseases caused by defects in nuclear genes. A scientific analysis included about 100 genes. According to the encoded protein and its function, the author has identified 9 gene groups that affect the processes of cellular bioenergy. By the time of their manifestation, the diseases were divided into groups: those of early childhood (including neonatality), childhood, adolescence, and adulthood. Attention is drawn to difficulties to identify some forms of the diseases in view of the clinical polymorphism of manifestations of mutations in individual genes and, at the same time, many similarities between clinical symptom complexes caused by different enzyme and gene defects. There are additional criteria for the differential diagnosis of the diseases: 3-methylglutaconic aciduria, depletions and multiple depletions of mitochondrial DNA. It is concluded that it is necessary to more extensively introduce the whole-exome sequencing test that can reveal not only common, but also rare gene mutations in nuclear DNA. Gene defect identification permits medical genetic counselling and prevention of the spread of severe pathology in the family.

Key words: children, mitochondrial diseases, symptoms, nuclear DNA, mitochondrial DNA, depletion, multiple deletions, 3-methylglutaconic aciduria, diagnosis, whole-exome sequencing test.

Митохондриальные болезни составляют большую группу патологических состояний, связанных с генетически детерминированными нарушениями клеточной биоэнергетики. Заболевания отличаются тяжестью и прогрессирующим характером клинических проявлений, внося значительный вклад в этиологическую структуру инвалидности и смертности детей и взрослых. Первоначально митохондриальная патология рассматривалась как исключительно ред-

кая, но в настоящее время ее суммарная распространенность оценивается как 1:5000—1:10 000 населения [1—3], что обусловлено улучшением диагностики, а также расшифровкой недифференцированных состояний и выделением новых форм заболеваний, связанных с дефектами биоэнергетики.

Энергетический обмен человека представляет собой сложный, многоступенчатый процесс метаболических преобразований, основные этапы которого происходят в митохондриях и ведут к аккумуляции макроэргических соединений, что обеспечивает жизнедеятельность клетки и всего организма. Выраженная гетерогенность митохондриальных заболеваний обусловлена двойным генетическим кодированием биоэнергетического метаболизма, который контролируется и ядерной, и митохондриальной ДНК.

© Е.А. Николаева, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:19–28

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В историческом плане при изучении данной патологии большее внимание было уделено болезням, связанным с дефектами митохондриальной ДНК. В 80-е годы XX века был расшифрован митохондриальный геном человека и выявлены первые мутации митохондриальной ДНК. К началу нынешнего столетия было идентифицировано около 100 точковых мутаций и вариантов делеций митохондриального генома, и только после этого были впервые установлены мутации ядерной ДНК, ведущие к дефициту комплекса I и комплекса II дыхательной цепи и тяжелой митохондриальной энцефаломиопатии [4, 5].

Распространенность ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний

Результаты проведенных к настоящему времени исследований показали, что состояния, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК, представляют меньшую часть рассматриваемой патологии, а большая часть — связана с дефектами генов ядерной ДНК. Частота ядерно-кодируемых состояний неизвестна. Предполагается, что у взрослых они ответственны за $1/2$ случаев митохондриальных болезней, у детей — до 80% [6, 7]. Например, показано, что при митохондриальных заболеваниях часто страдает комплекс I дыхательной цепи (около 25% случаев митохондриальной патологии у детей), функционирование которого, по-видимому, определяют не менее 300 генов, из них только 7 локализованы на митохондриальной ДНК [8, 9]. Однако подчеркивается трудность выявления мутаций ядерных генов.

Вызывают интерес результаты обследования новорожденных и детей раннего возраста с митохондриальными заболеваниями. При наблюдении большой группы детей ($n=87$) на основании анализа родословных более чем у $1/3$ ($n=31$) был заподозрен аутосомно-рецессивный характер болезни вследствие мутации ядерных генов. При молекулярно-генетическом обследовании ($n=41$) митохондриальные мутации были установлены более чем в $1/2$ случаев (у 25 детей), а ядерные — только у 8 пациентов, что, по мнению авторов, подтверждает трудность их идентификации [10]. В то же время, по данным других авторов, мутации ядерной ДНК были определены у большинства обследованных детей — у 10 из 13 и у 36 из 49; у остальных были идентифицированы митохондриальные мутации [8, 11]. Это подчеркивает значимость дефектов ядерной ДНК в митохондриальной патологии новорожденных и детей раннего возраста.

Классификация ядерных генов, кодирующих митохондриальные заболевания

К настоящему моменту предполагается наличие около 1200 генов ядерной ДНК, мутации которых ведут к формированию митохондриальной патологии, причем этот список быстро пополняется генами-кандидатами [12, 13]. Хотя единой классификации указанных генов не существует, на основании сведений

литературы [6, 14–20] можно выделить, по крайней мере, 9 групп генов в соответствии с кодируемым белком и его функцией (табл. 1). При этом обращает внимание большое количество генов (более 20), обеспечивающих синтез отдельных полипептидов дыхательной цепи (большая часть из них отвечает за субъединицы комплекса I), а также генов (около 20), контролирующих факторы сборки и функционирования комплексов дыхательной цепи на митохондриальной мембране. Тип наследования заболеваний преимущественно аутосомно-рецессивный, реже — X-сцепленный, в отдельных случаях — аутосомно-доминантный.

Клинические проявления ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний

Большинство форм митохондриальных болезней, обусловленных мутациями ядерного генома, характеризуется мультисистемностью поражения. Клиническая симптоматика чрезвычайно разнообразна и представлена большим числом симптомокомплексов, или клинических фенотипов. Различные комбинации признаков обусловили появление многих акронимных названий, что не всегда оправдано, так как не отражает генез заболеваний и не вполне соответствует клиническим симптомам, в том числе манифестирующим с возрастом, по мере прогрессирования болезни. К тому же отдельные акронимы дублируют друг друга. Приводим некоторые акронимы: SANDO — сенсорная атактическая нейропатия, дизартрия, офтальмопарез; SCAE — спиноцеребеллярная атаксия с эпилепсией; IOSCA — младенческая спиноцеребеллярная атаксия; MIRAS — митохондриальный рецессивный атактический синдром; MEMSA — миоклонус-эпилепсия, миопатия, сенсорная атаксия; DCMA — дилатационная кардиомиопатия с атаксией. Большинство митохондриальных заболеваний не входит в категорию акронимов.

Как показывает анализ литературы, по срокам появления первых признаков ядерно-кодируемые митохондриальные заболевания можно разделить на три группы:

- болезни детей раннего возраста, в том числе новорожденных (около 20 клинических фенотипов);
- болезни детского возраста (не менее 6 фенотипов);
- болезни подростков и взрослых (не менее 4 фенотипов).

Ядерно-кодируемые митохондриальные болезни детей раннего возраста имеют раннюю манифестацию — до 2 лет, в том числе в периоде новорожденности. Наиболее часто заболевание протекает как неонатальная/младенческая энцефаломиопатия с высокой летальностью или как энцефаломиопатия Ли (Leigh). Эти фенотипы имеют много общих черт; болезнь Ли отличается более поздним дебютом (обычно после периода новорожденности), наличием характерных

Таблица 1. Группы ядерных генов, кодирующих митохондриальные заболевания, локализация и продукты экспрессии

Символ гена	Локализация	Продукты генов, кодирующих митохондриальные заболевания, функция
<i>NDUFA1</i>	Xq24	Субъединицы комплексов дыхательной цепи:
<i>NDUFA2</i>	5q31.3	
<i>NDUFA9</i>	12p13.32	
<i>NDUFA10</i>	2q37.3	
<i>NDUFA12</i>	12q22	
<i>NDUFAF2</i>	5q12.1	
<i>NDUFS1</i>	2q33.3	
<i>NDUFS3</i>	11p11.2	
<i>NDUFS4</i>	5q11.2	
<i>NDUFS7</i>	19p13.3	
<i>NDUFS8</i>	11q13.2	
<i>NDUFv1</i>	11q13.2	
<i>SDHA</i>	5p15.33	II комплекс
<i>SDHB</i>	1p36.13	
<i>SDHC</i>	1q23.3	
<i>SDHD</i>	11q23.1	
<i>UQCRCQ</i>	5q31.1	III комплекс
<i>UQCRB</i>	8q22.1	
<i>UQCRC2</i>	16p12.2	
<i>TTC19</i>	17p12	
<i>COX6B1</i>	19q13.12	IV комплекс
<i>ATPAF2</i>	17p11	V комплекс
<i>ATP5E</i>	20q13.32	
<i>BCS1L</i>	2q35	Факторы сборки и функционирования комплексов дыхательной цепи на митохондриальной мембране
<i>SDHAF1</i>	19q13.12	
<i>SURF1</i>	9q34.2	
<i>COX10</i>	17p12	
<i>C12ORF62 (COX14)</i>	12q13.12	
<i>COX15</i>	10q24.2	
<i>C2ORF64 (COA5)</i>	2q11.2	
<i>FASTKD2</i>	2q33.3	
<i>SCO1</i>	17p13-p12	
<i>SCO2</i>	22q13	
<i>TACO1</i>	17q23.3	
<i>TMEM70</i>	8q21.11	
<i>CABC1</i>	1q42.2	
<i>NUBPL</i>	14q12	
<i>FOXRED1</i>	11q24.2	
<i>C20ORF7 (NDUFAF5)</i>	20p12.1	
<i>ATPAF2</i>	17p11.2	
<i>SLC25A3</i>	12q33.1	
<i>POLG1</i>	15q26.1	
<i>POLG2</i>	17q23.3	
<i>DGUOK</i>	2p13	
<i>MPV17</i>	2p23-p21	
<i>RRM2B</i>	8q23	
<i>SUCLA2</i>	13q12.2-q13	
<i>SUCLG1</i>	2p11.2	
<i>TK2</i>	16q22	
<i>Twinkle (C10ORF2)</i>	10q24.31	
<i>WFS1</i>	4p16	
<i>WFS2</i>	4q22-24	
<i>LRPRC</i>	2p21-p16	
<i>TYMP (TP, ECGF1)</i>	22q13.33	
<i>ANT1 (SLC25A4)</i>	4q35	
<i>FBXL4</i>	6q16	
<i>MGME1</i>	20p11.23	

Таблица 1. Группы ядерных генов, кодирующих митохондриальные заболевания, локализация и продукты экспрессии

Символ гена	Локализация	Продукты генов, кодирующих митохондриальные заболевания, функция
<i>ABC7</i>	Xq13.1-q13.3	Факторы, влияющие на биогенез и сортировку митохондрий, состояние внутренней мембраны и импорт белков
<i>TIMM8A (DDP)</i>	Xq22	
<i>TAZ</i>	Xq28	
<i>DNAJC19</i>	3q26.33	
<i>OPA1</i>	3q29	
<i>OPA3</i>	19q13.32	
<i>AGK</i>	7q34	
<i>SERAC1</i>	6q25.3	
<i>DNM1L (DLP1)</i>	12p11.21	
<i>AFG3L2</i>	18p11.21	
<i>MRPS22 (C3ORF5)</i>	3q23	Рибосомальные белки
<i>MRPS16</i>	10q22.2	
<i>MRPL44</i>	2q36.1	
<i>GFM1 (EFG1)</i>	3q25.32	
<i>TUFM</i>	16p.11.2	
<i>DARS2</i>	1q25.1	Аминоацилсинтетазы митохондриальных транспортных РНК и факторы их модификации
<i>HARS2</i>	5q31.3	
<i>SARS2</i>	19q13.2	
<i>YARS2</i>	12p11.21	
<i>AARS2</i>	6p21.1	
<i>RARS2</i>	6q15	
<i>EARS2</i>	16p25.1	
<i>FARS2</i>	6p12.2	
<i>PUS1</i>	12q24.33	
<i>TRMU</i>	22q13.31	
<i>PDHA1</i>	Xp22.2-p22.1	
<i>PDHX</i>	11p13	
<i>PDHB</i>	3p13-q23	
<i>DLAT</i>	11q23.1	
<i>PDP1</i>	8q22	
<i>LIAS</i>	4p14	
<i>PDSS1</i>	10p12.1	Ферменты биосинтеза коэнзима Q ₁₀
<i>PDSS2</i>	6q21	
<i>COQ2</i>	4q21-q22	
<i>COQ6</i>	14q24.3	
<i>ADCK3 (COQ8, CABO1)</i>	1q42.13	
<i>COQ9 (C16ORF49)</i>	16q13	
<i>FXN</i>	9q13	Факторы, влияющие на включение ионов железа и меди в структурные единицы дыхательной цепи
<i>FRDA2</i>	9p23-p11	
<i>ATP7A</i>	Xq12-q13	

симметричных повреждений в области базальных ганглиев по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Основные проявления заболеваний: задержка или регресс развития, мышечная гипотония или дистония (спастика), судороги, миоклонии, атаксия, летаргия, рвота, атрофия зрительных нервов, страбизм, повышение уровня лактата (иногда пирувата) в крови, метаболический ацидоз. На МРТ определяется атрофия коры головного мозга, дисгенезия, изменение сигнала от подкорковых ядер, белого вещества. Нередко отмечается микроцефалия (иногда макроцефалия), нистагм, птоз век, офтальмоплегия, лицевая дизморфия, задержка внутриутробного развития. Трудность молекулярно-генетической верификации диагноза связана с тем, что представленные клинические фенотипы могут быть обусловлены му-

тациями одного из 30 ядерных генов, оказывающих влияние на митохондриальный энергообмен.

Интерес представляют результаты анализов клинических данных больших когорт пациентов, страдающих митохондриальными заболеваниями ядерного происхождения с ранней манифестацией: 130 детей с дефектами комплекса I дыхательной цепи [21], 57 детей с дефектами комплекса IV дыхательной цепи [22] и 371 ребенок с дефектами пируватдегидрогеназного комплекса [23]. Авторами использованы собственные наблюдения и сведения литературы.

Дефицит комплекса I (идентифицированы мутации 23 генов) в 2/3 случаев был обусловлен мутациями структурных генов, в 1/3 — мутациями генов факторов сборки (assembly). Небольшое превалирование мальчиков (1,4:1) частично может объясняться X-сцеплен-

ным наследованием мутаций гена *NDUFA1* (5 случаев), отвечающего за одну из субъединиц комплекса I.

Дефицит комплекса IV дыхательной цепи у подавляющего большинства детей был обусловлен мутациями гена *SURFI*, кодирующего ключевой фактор сборки этого энзимного комплекса. Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса (идентифицированы мутации 6 генов) в 55% случаев был связан с мутациями X-сцепленного гена *PDHA1*, ответственного за E1 α -субъединицу. Гендерный анализ в указанных когортах не установил значимого превалирования мальчиков — 1,2:1.

Родственный брак был отмечен в семьях у 71% больных с дефектом комплекса I, у 23% — с дефектом IV комплекса и только у 7% — с дефектами пируватдегидрогеназы. В представленных когортах пациентов клинический диагноз был сформулирован как болезнь Ли или Ли-подобное заболевание в половине случаев, в подавляющем большинстве случаев и почти в $\frac{1}{3}$ случаев соответственно. У большинства детей первые клинические признаки появлялись на первом году жизни. Медиана возраста манифестации составила 4, 9,5 и 5,5 мес соответственно; медиана возраста летального исхода — 10 мес ($n=90$), 48 мес ($n=36$) и 32 мес ($n=108$) соответственно. Основными причинами смерти служили сердечно-легочная недостаточность, множественная органная недостаточность, кардиомиопатия, лактат-ацидоз, аспирационная пневмония, инфекция.

Важно подчеркнуть, что перинатальный период развития детей, как правило, протекал физиологически. Умеренная степень недоношенности или низкая масса при рождении были обнаружены не более чем у 7% детей. В большинстве случаев (около 90% во всех когортах) первыми клиническими признаками были мышечная гипотония, нарушения вскармливания, рвота, низкая прибавка массы тела, задержка или регресс развития. Судороги и миоклонии встречались у 15—26% пациентов. Более чем у 80% детей регистрировалось повышение уровня лактата в крови и ликворе.

При дефекте комплекса I чаще, чем в других когортах, были диагностированы кардиомиопатия (у 20%), приступы летаргии (у 18%), снижение слуха (у 7%). При дефекте IV комплекса (мутации гена *SURFI*) чаще наблюдались атаксия (у 49%), периферическая нейропатия (у 81%), хореоатетоз и тремор (у 30%), гипертрихоз (у 41%), птоз и офтальмоплегия (у 52%). В указанных когортах чаще, чем при дефиците пируватдегидрогеназы, встречались нистагм и атрофия зрительных нервов — 35—60% и около 20% детей соответственно. При дефекте пируватдегидрогеназного комплекса чаще регистрировались микроцефалия (у 22%) и лицевая дизморфия (у 11%); отношение лактат/пируват в крови не превышало 20 [21—23].

Клинико-генетические корреляции авторами не были выявлены. Однако показано, что более ранняя манифестация болезни обычно ведет к более тяжелому течению с высоким показателем лактата и более ранним летальным исходом. Несмотря на некоторые различия проявлений, по мнению авторов, разграничить заболевания, обусловленные разными обменными дефектами, на основании клинических данных невозможно. Для идентификации гена патологии требуется проведение исследования энзимных комплексов в фибробластах или мышечной ткани и молекулярно-генетический анализ соответствующих генов [21—23].

Как свидетельствуют данные литературы и наш собственный опыт, симптомокомплекс энцефаломиопатии нередко дополняется признаками поражения внутренних органов (кардиомиопатия, нарушение ритма сердца, поражение печени, почек, тубулярные расстройства), скелетными нарушениями (контрактуры, кифосколиоз) и метаболическими расстройствами (гипераммониемия, органическая ацидурия с повышением экскреции 3-метилглутаконовой, 3-метилглутаровой, метилмалоновой кислот) [6, 20, 24—27]. В табл. 2 представлены группы клинических фенотипов митохондриальных заболеваний с ранним дебютом, характерным признаком которых служит поражение печени, сердца, почек и органическая ацидурия. Каждая группа включает от 2 до 12 заболеваний, обусловленных определенным генным дефектом. Обращает на себя внимание сходство проявлений, что определяет трудность дифференциальной диагностики, основанной на анализе только клинических данных.

Нередко (в 11% случаев) митохондриальное заболевание сопровождается 3-метилглутаконовой ацидурией [27]. Эта органическая кислота является продуктом катаболизма лейцина и служит характерным признаком дефицита 3-метилглутаконил-КоА гидратазы — наследственного заболевания из группы органических ацидемий (3-метилглутаконовая ацидемия 1-го типа). В последние годы показано, что кроме указанной формы существует еще ряд патологических состояний, сочетающихся с высокой почечной экскрецией этого вещества. Они получили наименование «3-метилглутаконовая ацидурия 2—5-го типа» и включают группу митохондриальных болезней с дефектами различных генов: *TMEM70*, *ATP5E*, *ATPAF2*, кодирующих субъединицы и факторы сборки АТФ-синтазы; гена риацинового рецептора *RYR1*, контролирующего кальциевые каналы саркоплазматического ретикулума миоцитов; генов *OPA3*, *DNAJC19*, *TAZ*, *SERAC1*, связанных с состоянием митохондриальной мембраны; генов *POLG1*, *SUCLA2*, обеспечивающих стабильность и репликацию митохондриальной ДНК [7, 27—29]. Предполагается, что при этих заболеваниях 3-метилглутаконовая ацидурия является следствием нарушений клеточной биоэнергетики, прежде все-

Таблица 2. Фенотипы ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний, характеризующихся ранней манифестацией, поражением внутренних органов и органической ацидурией

Клинический фенотип	Тип наследования	Ген
Митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией и тубулопатией	Аутосомно-рецессивный	<i>MRPS22 (C3ORF5), MRPS16, COQ9</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией	То же	<i>NDUFS2, NDUFAF1, NDUFA11, ACAD9, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SCO2, ANTI, COX15, AARS2, AGK, MRPL44, SLC25A3</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией и 3-метилглутаконовой ацидурией	» »	<i>TMEM70, ATP5E, ATPAF2, DNAJC19, TAZ</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия/миопатия с 3-метилглутаконовой и/или метилмалоновой ацидурией	» »	<i>RYR1, SUCLG1, SUCLA2, OPA3, SERAC1</i>
Митохондриальная энцефалопатия ± атаксия, тубулопатия ± 3-метилглутаконовая ацидурия	» »	<i>DGUOK, BCS1L, MPV17, Twinkle (C10ORF2), RRM2B, POLG1, TUFM, GFMI (EFG1)</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия с поражением почек	» »	<i>SARS2, PDSS2, COQ2</i>

го отражая неблагополучие мембраны митохондрий. Для дифференциальной диагностики заболеваний после анализа клинических данных требуется проведение молекулярно-генетического исследования.

Для отдельных митохондриальных заболеваний раннего возраста характерным признаком является изменение формулы крови. Сидеробластная анемия наблюдается при мутациях генов *PUS1, YARS2, ABC7*; лейкопения (нейтропения) — при мутациях генов *TAZ, SARS2* (в сочетании с тромбоцитопенией) [18, 30, 31].

Важным диагностическим маркером заболеваний, в основе которых лежат дефекты генов, участвующих в биосинтезе коэнзима Q₁₀ (см. табл. 1), служит низкий уровень убихинона в биологических жидкостях и тканях. Однако при этой патологии содержание коэнзима Q₁₀ снижено, прежде всего в мышцах и фибробластах, а в плазме и сыворотке крови может быть нормальным, что необходимо учитывать при исследовании [32, 33].

Значимым лабораторным маркером ряда митохондриальных болезней является деплегция (истощение, снижение количества) митохондриальной ДНК. Этот феномен, получивший наименование синдрома деплегции митохондриальной ДНК, обусловлен дефектами генов, кодирующих факторы стабильности и репликации ДНК (см. табл. 1). В раннем детском возрасте синдром деплегции митохондриальной ДНК наиболее часто протекает в виде энцефалопатии, связанной с мутациями генов *DGUOK* (более 1/2 случаев энцефалопатии), *POLG1* (ранняя форма болезни Альперса), *Twinkle* [15, 34]. Кроме того, заболевания могут проявляться тяжелой энцефаломиопатией с лактат-ацидозом (гены *FBXL4, SUCLG1, SUCLA2*), энцефаломиопатией с кардиомиопатией (гены *ANTI, AGK*), энцефаломиопатией с тубулопатией (ген *RRM2B*) [15, 35].

В подавляющем большинстве случаев рано манифестирующие митохондриальные заболевания, обусловленные мутациями ядерных генов, передаются в родословной по аутосомно-рецессивному типу. Заболевания, кодируемые генами *NDUFA1, PDHA1, TAZ, ABC7, ATP7A*, имеют X-сцепленное рецессивное наследование. Аутосомно-доминантное наследование наблюдается при тяжелой энцефаломиопатии вследствие мутации гена *DNM1L (DLP1)*.

Ядерно-кодируемые митохондриальные болезни с дебютом в детском возрасте (старше 2—3 лет) манифестируют несколькими клиническими фенотипами, которые можно представить следующими сочетаниями симптомов:

- мозжечковая атаксия изолированная или в сочетании с миоклонус-эпилепсией, миопатией, полиневропатией, кардиомиопатией, костными деформациями и др.;
- митохондриальная миопатия/энцефаломиопатия;
- атрофия зрительных нервов и тугоухость в сочетании с другими нарушениями (умственная отсталость, спастика, дизартрия, офтальмоплегия, боли в мышцах и др.).

Наиболее частым клиническим проявлением служит мозжечковая атаксия, которая доминирует при болезни Фридрейха 1-го и 2-го типов (гены *FXN, FRDA2*), лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата (ген *DARS2*) и при прогрессирующей мозжечковой атаксии, связанной с дефицитом биосинтеза коэнзима Q₁₀ (ген *ADCK3*) [33, 36, 37]. Атаксия с миопатией и миоклонус-эпилепсией — проявления синдрома *MEMSA¹* (ген *POLG1*). Кроме того, атаксия в сочетании с эпилепсией, мио-

¹ Миоклонус-эпилепсия, миопатия, сенсорная атаксия.

клониями, спастическими парезами, поражением печени встречается при поздней форме болезни Альперса (также ген *POLG1*) [38, 39].

Течение заболевания в виде митохондриальной энцефаломиопатии или миопатии наблюдается при мутациях генов *TK2* (сопровождается деплецией митохондриальной ДНК), *NDUFS3*, *ACAD9*. Атрофия зрительных нервов и тугоухость могут сопровождаться сахарным и несахарным диабетом при синдроме Вольфрама (гены *WFS1*, *CISD2*), сочетаться с прогрессирующей наружной офтальмоплегией, миопатией, атаксией, нейропатией при доминантной оптической атрофии — DOA (ген *OPA1*), признаками нейродегенеративной патологии при синдроме Мора—Транеберга (Mohr—Tranebjaerg; ген *TIMM8A*) [40, 41].

Перечисленные заболевания наследуются аутосомно-рецессивно. Исключение составляют синдром Мора — Транеберга с X-сцепленным рецессивным наследованием и доминантная оптическая атрофия с аутосомно-доминантным типом передачи.

Ядерно-кодируемые митохондриальные болезни с поздним дебютом (в подростковом периоде и старше) также проявляются несколькими клиническими фенотипами. Наиболее часто наблюдается синдром прогрессирующей наружной офтальмоплегии, которая обычно сопровождается птозом, низкой переносимостью физической нагрузки, атаксией, депрессией, иногда кардиомиопатией, нарушениями ритма сердца и др. Заболевания могут быть обусловлены мутациями генов *POLG1*, *POLG2*, *ANT1*, *Twinkle* (*C10ORF2*), *RRM2B* [15, 42, 43]. Для данного синдрома характерен аутосомно-доминантный тип наследственной передачи. Однако связанные с мутациями гена *POLG1* формы синдрома прогрессирующей наружной офтальмоплегии с тяжелым, мультисистемным поражением могут демонстрировать аутосомно-рецессивное наследование.

Несколько реже встречается другой фенотип — мионейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия. При этом клиническом варианте доминируют нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, псевдообструкция, кахексия в сочетании с лейкоэнцефалопатией, нейропатией, атаксией, мышечной слабостью; также характерны птоз и офтальмоплегия. Заболевания связаны с дефектами гена *TYMP*, реже — *POLG1*, *RRM2B* [15, 44] и наследуются аутосомно-рецессивно.

Кроме того, мутации гена *POLG1* (в отдельных случаях — мутации гена *Twinkle*) могут обусловить клинические проявления в виде атаксии, нейропатии, эпилепсии, офтальмопареза, которые получили наименование синдромов MIRAS и SANDO. В редких случаях мутации данного гена дают симптоматику синдрома MELAS и симптомокомплекса, включающего депрессию, нарушение походки, кардиомиопа-

тию [15]. Указанные состояния также наследуются аутосомно-рецессивно.

Заболевания, обусловленные мутациями генов, контролирующих процессы репликации и обеспечивающих стабильность ДНК (*POLG1*, *Twinkle*, *ANT1*, *RRM2B*, *TYMP*), сочетаются с деплецией или множественными крупными делециями (иногда точковыми мутациями) митохондриальной ДНК. Выявление этих нарушений определяет направление молекулярно-генетических исследований для идентификации основного генного дефекта.

Идентификация отдельных форм ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний

По мнению многих клиницистов, установление диагноза и уточнение формы митохондриального заболевания представляют трудную задачу, что связано с рядом обстоятельств. В первую очередь это обусловлено клинико-генетическим полиморфизмом патологии. Некоторые заболевания отличаются достаточно специфическими проявлениями и кодируются определенным геном — например, синдромы Барта (Barth), Сенгерса (Sengers), Костеффа (Costeff), Бьернстада (Bjornstad), болезнь Менкеса (Menkes), GRACILE синдром и др. (табл. 3). В такой ситуации несложно обосновать молекулярное исследование данного гена.

Однако во многих случаях отмечается различие клинических фенотипов митохондриальных заболеваний, детерминированных мутациями одного гена. Природа этого явления не выяснена; предполагается, что в его основе лежит различие позиций мутации в экзонах, что влечет за собой разную степень нарушения кодируемого полипептида. Например, ген *POLG1* контролирует фермент ДНК-полимеразу- γ , который обеспечивает репликацию митохондриального генома. Мутации данного ядерного гена ведут к различным патологическим фенотипам — болезни Альперса, полиневропатии-атаксии, энцефаломиогепапатии, миоклонус-эпилепсии с миопатическим синдромом и атаксией, синдрому прогрессирующей наружной офтальмоплегии. Указанные варианты клинических фенотипов отличаются возрастом манифестации, основными проявлениями и даже типом наследования [38, 39]. Мутации гена *BCS1L*, кодирующего внутримитохондриальный фактор сборки комплекса III дыхательной цепи, также ответственны за несколько фенотипов: синдром Ли; синдром GRACILE; синдром Бьернстада (см. табл. 3); летальная неонатальная энцефаломиопатия с тубулопатией, поражением печени и лактат-ацидозом; нарушение поведения, психические расстройства с поздней манифестацией [45].

В то же время чаще наблюдаются ситуации, когда сходный фенотип служит результатом разных ключевых генетических и энзимных дефектов. Феномен фенотипического сходства существенно затрудняет

Таблица 3. Митохондриальные синдромы, кодируемые ядерными генами

Нозологическая форма	Основные признаки	Тип наследования	Ген
Синдром Барта, или 3-метилглутаконовая ацидурия 2-го типа	Низкорослость, миопатический синдром, кардиомиопатия, нейтропения, 3-метилглутаконовая ацидурия	X-сцепленный рецессивный	<i>TAZ</i>
Синдром Сенгерса	Катаракта, миопатический синдром, гипертрофическая кардиомиопатия, лактат-ацидоз, деплеция митохондриальной ДНК	Аутосомно-рецессивный	<i>AGK</i>
Синдром Костеффа, или 3-метилглутаконовая ацидурия 3-го типа	Атрофия зрительных нервов, экстрапирамидная симптоматика и спастика, снижение интеллекта, 3-метилглутаконовая ацидурия	То же	<i>OPA3</i>
Синдром GRACILE*	Нарушение внутриутробного развития, гемосидероз печени, тяжелый лактат-ацидоз, гипогликемия, повышение уровня ферритина и конъюгированного билирубина, аминоацидурия	» »	<i>BCS1L</i>
Синдром Бьернстада	Врожденная сенсоневральная тугоухость, аномалии волос (<i>pili torti</i>)	» »	<i>BCS1L</i>
Болезнь Менкеса	Гипотермия, плохая прибавка массы, судороги, миоклонии, нарушение психомоторного развития, дистония, аномалии волос (сухие, жесткие, ломкие, <i>pili torti</i>)	X-сцепленный рецессивный	<i>ATP7A</i>
Синдром Мора—Транеберга (Mohl—Tranebjaerg)	С 3—5 лет тугоухость, миопия, катаракта, сужение полей зрения, аномальная электроретинограмма, спастичность, дизартрия, дисфагия, гиперактивность, переломы, умственная отсталость, дегенерация базальных ганглиев	То же	<i>TIMM8A (DDP)</i>

Примечание. * Growth retardation, aminoaciduria, cholestasis, iron overload, lactacidosis, early death.

идентификацию гена патологии на клиническом уровне. Характерные клинические и нейрорадиологические проявления ранней формы болезни Альперса, для которой типичен дефект гена *POLG1*, наблюдаются также при мутациях гена *FARS2* [46]. Симптоматические летальной неонатальной энцефаломиопатии или болезни Ли могут развиваться при многообразных энзимных и структурных дефектах: нарушениях любого комплекса дыхательной цепи, дефектах митохондриальных транспортных РНК, пируватдегидрогеназного комплекса, недостаточности биосинтеза коэнзима Q_{10} и др. [21—23, 33], т.е. заболевание может быть следствием различных мутаций нескольких десятков ядерных (и митохондриальных) генов. На основании клинико-лабораторных данных, даже после установления дефицита конкретного энзимного комплекса практически невозможно разделить пациентов по генетическому дефекту [9, 10].

Повышенный уровень лактата и пирувата в крови наблюдается у большинства больных с митохондриальной патологией. Морфологическое исследование мышечной ткани во многих случаях демонстрирует признаки нарушения функции и строения митохондрий, которые подтверждают митохондриальное заболевание, но не позволяют уточнить его форму. В то же время указанные нарушения могут отсутствовать, особенно у детей раннего возраста.

На основании комплекса клинических данных и дополнительного обследования, с учетом результатов анализа экскреции органических кислот, выявления деплеции или множественных делеций митохондриальной ДНК можно определить направление молекулярно-генетического исследования с анализом тех генов, дефекты которых наиболее вероятно лежат в основе болезни у наблюдаемого пациента. Более широкое внедрение молекулярных методов анализа как митохондриальной, так и ядерной ДНК даст возможность улучшить диагностику митохондриальных заболеваний и значительно повысит процент больных с идентифицированным генным дефектом, который в настоящее время колеблется от 22 до 40% [8, 11]. В связи с очень большим числом ядерных генов, дефекты которых могут вести к митохондриальной патологии, заслуживает внимания более широкое внедрение метода полного экзомного секвенирования, позволяющий выявлять не только часто встречающиеся, но и редкие генные мутации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ научных публикаций, особенно последних лет, указывает на существование множества генов ядерной ДНК, существенно влияющих на митохондриальные энергетические процессы. Сведения литературы позволяют выделить клини-

ческие фенотипы ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний. Однако их дифференциальная диагностика остается трудной в силу недостаточно специфичных проявлений и большого клинического сходства состояний, обусловленных разными генетическими дефектами.

В то же время ряд форм патологии характеризуется четким клиническим симптомокомплексом, а некоторые заболевания отличаются наличием лабораторных маркеров (деплеция или делеции митохондриальной ДНК, органическая ацидурия), что позволяет проводить целенаправленную генети-

ческую диагностику. Имеется насущная необходимость создания алгоритмов клинико-лабораторной диагностики митохондриальной патологии для осуществления молекулярно-генетического исследования, в том числе с использованием полного экзомного секвенирования. Отсутствие эффективного лечения при большинстве форм митохондриальных болезней делает особенно актуальным вопросы медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики, которые невозможно решить без точного выявления генного дефекта у конкретного больного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L. et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008; 63: 35–39.
2. Chinnery P.F., Elliott H.R., Hudson G. et al. Epigenetics, epidemiology and mitochondrial DNA diseases. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1: 177–187.
3. Bannwarth S., Procaccio V., Lebre A.S. et al. Prevalence of rare mitochondrial DNA mutations in mitochondrial disorders. *J Med Genet* 2013; 50: 10: 704–714.
4. Rahman S., Leonard J.V. Mitochondrial disorders. *Curr Pediatr* 1997; 7: 123–127.
5. Loeffen J., Smeitink J., Triepels R. et al. The first nuclear-encoded complex I mutation in a patient with Leigh syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1598–1608.
6. Finsterer J. Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. *Netherland J Med* 2006; 64: 3: 61–71.
7. Shchelochkov O.A., Li F.Y., Wang J. et al. Milder clinical course of type IV 3-methylglutaconic aciduria due to a novel mutation in TMEM70. *Mol Genet Metab* 2010; 101: 2–3: 282–285.
8. Calvo S.E., Tucker E.J., Compton A.G. et al. High-throughput, pooled sequencing identifies mutations in NUBPL and FOXRED1 in human complex I deficiency. *Nat Genet* 2010; 42: 10: 851–858.
9. Rahman S., Thorburn D.R. 189th ENMC International workshop Complex I deficiency: Diagnosis and treatment. 20–22 April 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2013; 23: 6: 506–515.
10. Taylor R.W., Swalwell H., Kirby D.M. et al. The molecular genetic basis of respiratory chain complex I deficiency: clinical presentations and mtDNA mutations. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: Suppl. 1: 16.
11. Honzik T., Tesarova M., Magner M. et al. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 749–759.
12. Prokisch H., Andreoli C., Ahting U. et al. MitoP2: the mitochondrial proteome database—now including mouse data. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 705–711.
13. Scharfe C., Horng-Shing Lu H., Neuenburg J.K. et al. Mapping gene associations in human mitochondria using clinical disease phenotypes. *PLOS Computational Biology* 2009; 5: 4: e1000374.
14. Valente L., Tiranti V., Marsano R.M. et al. Infantile encephalopathy and defective mitochondrial DNA translation in patients with mutations of mitochondrial elongation factors EFG1 and EFTu. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 44–58.
15. Copeland W.C. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. *Annu Rev Med* 2008; 59: 131–146.
16. Angelini C., Bello L., Spinazzi M., Ferrati C. Mitochondrial disorders of the nuclear genome *Acta myologica* 2009; 28: 16–23.
17. Smith P., Smeitink J., van den Heuvel L. Mitochondrial Translation and Beyond: Processes Implicated in Combined Oxidative Phosphorylation Deficiencies. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 737385. doi: 10.1155/2010/737385.
18. Chrzanowska-Lightowlers Z.M.A., Horvath R., Lightowlers R.N. 175th ENMC International Workshop: Mitochondrial protein synthesis in health and disease. 25–27th June 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2011; 21: 2: 142–147.
19. Diaz F., Kotarsky H., Fellman V., Moraes C.T. Mitochondrial disorders caused by mutations in respiratory chain assembly factors. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 4: 197–204.
20. Kemp J.P., Smith P.M., Pyle A. et al. Nuclear factors involved in mitochondrial translation cause a subgroup of combined respiratory chain deficiency. *Brain* 2011; 134: Pt 1: 183–195.
21. Koene S., Rodenburg R.J., van der Knaap M.S. et al. Natural disease course and genotype-phenotype correlations in Complex I deficiency caused by nuclear gene defects: what we learned from 130 cases. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 5: 737–747.
22. Wedatilake Y., Brown R.M., McFarland R. et al. SURF1 deficiency: a multi-centre natural history study. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 96. doi: 10.1186/1750-1172-8-96.
23. Patel K.P., O'Brien T.W., Subramony S.H. et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 1: 34–43.
24. Spinazzola A., Viscomi C., Fernandez-Vizarra E. et al. MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 2006; 38: 570–575.
25. Rodenburg R. Biochemical diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 283–292.
26. Николаева Е.А., Козина А.А., Леонтьева И.В. и др. Системное митохондриальное заболевание: проблема дифференциальной диагностики и лечения. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4: 2: 36–43. (Nikolaeva E.A., Kozina A.A., Leont'eva I.V. et al. System mitochondrial disease: differential diagnosis and treatment problems. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 4: 2: 36–43).
27. Wortmann S.B., Kluijtmans L.A., Rodenburg R.J. et al. 3-Methylglutaconic aciduria—lessons from 50 genes and 977

- patients. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 6: 913–921.
28. Wortmann S.B., Rodenburg R.J., Jonckheere A. et al. Biochemical and genetic analysis of 3-methylglutaconic aciduria type IV: a diagnostic strategy. *Brain* 2009; 132: 1: 136–146.
 29. Wortmann S.B., Kluijtmans L.A., Engelke U. et al. The 3-methylglutaconic acidurias: what's new? *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 1: 13–22.
 30. Spencer C.T., Bryant R.M., Day J. et al. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: 2: e337–346.
 31. Riley L.G., Cooper S., Hickey P. et al. Mutation of the mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase gene, YARS2, causes myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia--MLASA syndrome. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 1: 52–59.
 32. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Дефицит коэнзима Q10 у детей: клинико-генетические варианты, диагностика и лечение. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 2: 77–83. (Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Q10 deficiency in children: clinical and genetic variants, diagnosis and treatment. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 2: 77–83).
 33. Rahman S., Clarke C.F., Hirano M. 176th ENMC International Workshop: Diagnosis and treatment of coenzyme Q10 deficiency. *Neuromuscular Disorders* 2012; 22: 1: 76–86.
 34. Freisinger P., Futterer N., Lankes E. et al. Hepatocerebral mitochondrial DNA depletion caused by deoxyguanosine kinase (DGUOK) mutations. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: Suppl. 1: 16.
 35. Wong L.J., Naviaux R.K., Brunetti-Pierri N. et al. Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. *Hum Mutat* 2008; 29: 9: E150–172.
 36. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Банин А.В. и др. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Журн неврол и психиатр* 2009; 9: 16–22. (Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Banin A.V. et al. Clinical and molecular genetic diagnosis of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation in children. *Zhurn nevrologii i psikiatrii* 2009; 9: 16–22.)
 37. Liu Y.T., Hersheson J., Plagnol V. et al. Autosomal-recessive cerebellar ataxia caused by a novel ADCK3 mutation that elongates the protein: clinical, genetic and biochemical characterisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; doi: 10.1136/jnnp-2013-306483.
 38. Milone M., Massie R. Polymerase gamma 1 mutations: clinical correlations. *Neurologist* 2010; 16: 84–91.
 39. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г. и др. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефаломиопатий, обусловленных мутациями гена полимеразы гамма. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4: 2: 36–43. (Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G. et al. Clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathies due to mutation of polymerase gamma gene. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 4: 2: 36–43.)
 40. Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G., Burke A. et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. *Ophthalmology* 2010; 117: 8: 1538–1546.
 41. Ha A.D., Parratt K.L., Rendtorff N.D. et al. The phenotypic spectrum of dystonia in Mohr-Tranebjærg syndrome. *Mov Disord* 2012; 27: 8: 1034–1040.
 42. Bohlega S., Van Goethem G., Al Semari A. et al. Novel Twinkle gene mutation in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia and multisystem failure. *Neuromuscular Disorders* 2009; 19: 12: 845–848.
 43. Lax N.Z., Whittaker R.G., Hepplewhite P.D. et al. Sensory neuronopathy in patients harbouring recessive polymerase γ mutations. *Brain* 2012; 135: Pt1: 62–71.
 44. Massa R., Tessa A., Margollicci M. et al. Late-onset MNGIE without peripheral neuropathy due to incomplete loss of thymidine phosphorylase activity. *Neuromuscular Disorders* 2009; 19: 12: 837–840.
 45. Al-Owain M., Colak D., Albakheet A. et al. Clinical and biochemical features associated with BCS1L mutation. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 5: 813–820.
 46. Elo J.M., Yadavalli S.S., Euro L. et al. Mitochondrial phenylalanyl-tRNA synthetase mutations underlie fatal infantile Alpers encephalopathy. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 20: 4521–4529.

Поступила 23.12.13

Патогенные точечные мутации митохондриальной ДНК

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Pathogenic mitochondrial DNA point mutations

N.A. Litvinova, A.S. Voronkova, V.S. Suchorukov

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Нарушения клеточного энергообмена, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, обусловленная точечными мутациями митохондриальной ДНК, ведут к широкому спектру клинических проявлений. Цель обзора — анализ публикаций последних лет, посвященных взаимосвязи точечных мутаций митохондриальной ДНК и митохондриальных заболеваний, которые раскрывают важность развития молекулярной диагностики. Наличие мутаций *A3243G*, *T3271C*, *T3291C*, *C3256T*, *A8344G*, *G8356A*, *A3260G*, *C3303T*, *A4300G* в мтДНК может свидетельствовать о мультиорганных дисфункциях и мультисистемных расстройствах, клинические признаки и симптомы которых могут измениться с течением времени, что подчеркивает значимость комплексных генетических исследований, в случаях, если митохондриальная болезнь предполагается клинически.

Ключевые слова: дети, митохондриальная ДНК, мутации *A3243G*, *T3271C*, *T3291C*, *C3256T*, *A8344G*, *G8356A*, *A3260G*, *C3303T*, *A4300G*.

Cell energy metabolic disorders, the basis for which is mitochondrial insufficiency caused by mitochondrial DNA (mtDNA) point mutations, give rise to a broad spectrum of clinical manifestations so the purpose of this review is to analyze the recent publications on the relationship of mtDNA point mutations to mitochondrial diseases, which unveil the importance of development of molecular diagnosis. The presence of *A3243G*, *T3271C*, *T3291C*, *C3256T*, *A8344G*, *G8356A*, *A3260G*, *C3303T*, and *A4300G* mutations in mtDNA may suggest that there are multiorgan dysfunctions and multisystem disorders, the clinical signs and symptoms of which can vary with time, which emphasizes the importance of comprehensive genetic studies if the mitochondrial disease is assumed to be clinical.

Key words: children, mitochondrial DNA, *A3243G*, *T3271C*, *T3291C*, *C3256T*, *A8344G*, *G8356A*, *A3260G*, *C3303T*, and *A4300G* mutations.

Нарушения клеточного энергообмена, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений [1]. Целью настоящего обзора явилось представление взаимосвязи мутаций митохондриальной ДНК и митохондриальных заболеваний.

Частота встречаемости митохондриальных заболеваний и патогенных митохондриальных мутаций

В митохондриях производится более 90% энергии, необходимой организму для поддержания жизни и роста, а также участия в биосинтезе гема, цикле Кребса—Хензелейта и многих других процессах. Митохондриальные заболевания являются результатом унаследованных и/или спонтанных мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) и/или ядерной ДНК [2]*.

* См. статью Е.А. Николаевой в настоящем номере журнала с 19–28.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:29–34

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 лабораторией 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

По данным на 2010 г., митохондриальные расстройства встречаются чаще, чем считалось ранее. На основании имеющихся данных консервативная оценка распространенности всех митохондриальных заболеваний 11,5:100 000 (~ 1:8500) [3]. По расчетам J. Агра и соавт. (Испания), проведенным в 2003 г., распространенность составила около 5,7:100000 для возрастной группы старше 14 лет [4]. Согласно результатам исследований популяции в северо-восточной Англии, опубликованным в 2008 г., 9,2 на 100 000 человек (старше 16 лет и моложе 60 лет) имеют явные клинические проявления нарушений мтДНК и 16,5 на 100000 детей и взрослых моложе возраста выхода на пенсию имеют риск развития митохондриального заболевания [5]. По данным M. Falka и соавт. и L. Cree и соавт., распространенность митохондриальных заболеваний составляет 1:5000 населения, а примерно 1 из 200–250 новорожденных является бессимптомным носителем патогенных мутаций мтДНК [6, 7]. Согласно R. Say и соавт. (2011), распространенность известных патогенных митохондриальных мутаций ДНК в общей популяции составляет 1:500 [8], причем, по данным J. Yarham и соавт. (2013), митохондриальные точечные мутации составляют ~ 50% всех патогенных мутаций мтДНК [9]. Таким образом, митохондриальные мута-

ции оказывают значительное воздействие на здоровье населения.

Мутации мтДНК и митохондриальные заболевания

Митохондриальная ДНК человека локализована в митохондриях, каждая молекула содержит около 17 000 пар нуклеотидов [2]. Полная первичная структура мтДНК человека была опубликована в 1981 г., и уже в конце 80-х годов прошлого века была доказана ведущая роль ее мутаций в развитии ряда наследственных заболеваний. К последним относятся наследственная атрофия зрительных нервов Лебера, синдром NARP (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит), синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами в скелетных мышцах), синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром Кернса—Сейра (пигментный ретинит, наружная офтальмоплегия, блокада сердца, птоз, мозжечковый синдром), синдром Пирсона (поражение костного мозга, панкреатическая и печеночная дисфункции) и др. Число описаний таких болезней увеличивается с каждым годом [10].

Для полноценного функционирования митохондрии необходимо около 3000 генов, только 37 из них кодируются мтДНК, остальные ядерной. Примерно 3% из необходимых митохондрии генов (около 100) задействованы для генерирования АТФ, более 95% (около 2900) — вовлечены в другие функции, в частности, в процессы дифференцировки клетки [11]. Эти функции необходимы для роста, развития и созревания тканей в процессе онтогенеза от эмбриона до взрослого человека, а также, например, для адаптации к окружающей среде.

Автономный геном митохондрий представлен у человека несколькими (от 2 до 10) копиями кольцевой ДНК, которая содержит 13 генов, кодирующих белки, 22 гена транспортных РНК, 2 гена рибосомальных РНК (по одному гену для 12S и 16S рРНК) [2]. В клетке человека около 10 000 копий мтДНК [1]. Генетический код мтДНК отличен как от ядерного кода всех млекопитающих, так и от бактериального. Так, кодон АУА (аденин—урацил—аденин) кодирует метионин вместо изолейцина; кодоны АГА (аденин—гуанин—аденин) и АГГ (аденин—гуанин—гуанин), обычно кодирующие аргинин, в митохондриях являются стоп-кодонами; кодон УГА (урацил—гуанин—аденин), стандартно являющийся стоп-кодоном, кодирует триптофан.

Все белки, синтезируемые митохондриальной трансляционной системой, локализованы на внутренней мембране митохондрий, где они участвуют в передаче электронов и входят в состав АТФ-синтазных комплексов, т.е. функционируют как субъединицы комплексов электронно-транспортной цепи и окислительного фосфорилирования. Указанные белки включают в себя [12, 13]:

семь субъединиц комплекса I (НАДН: НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат дегидрогеназа или НАДФ убихинон оксидоредуктаза) — кодируются генами *MTND1*, *MTND2*, *MTND4L*, *MTND4*, *MTND5*, *MTND6*;

одну субъединицу комплекса III (убихинон: цитохром с оксидоредуктаза) — кодируется геном *MTCYB*;

три субъединицы комплекса IV (цитохром с: кислород оксидоредуктаза) — кодируются генами *MTCO1*, *MTCO2* и *MTCO3*;

две субъединицы комплекса V (АТФ-синтаза) — кодируются генами *MTATP6* и *MTATP8*.

Остальные около 2000 белков, присутствующие в митохондриях млекопитающих, являются продуктами ядерных генов, они синтезируются в цитозоле клетки, а затем импортируются в органеллы. Синтез олигомерных комплексов дыхательной цепи требует координации экспрессии генов в обоих — и ядерном, и митохондриальном — геномах [14].

До недавнего времени было принято считать, что для подавляющего большинства людей все молекулы мтДНК являются идентичными при рождении (гомоплазмия) [15], во многих работах приводятся данные о том, что все копии мтДНК идентичны не только в митохондриях каждой клетки, но и в разных клетках [16]. Однако исследования последних лет показали, что гетероплазмия встречается как норма в клетках человека [16] и 25% здоровых людей наследуют смесь дикого типа мтДНК и мутантные варианты [17]. Гетероплазмия мтДНК обычно считается результатом либо материнского наследования, либо случайных соматических мутаций, которые распространяются внутри индивидуума через генетический дрейф. Унаследованная гетероплазмия должна присутствовать во многих, но, возможно, не во всех тканях, в то время как соматические мутации распространяются только в результате клеточного деления, следующего после произошедшей мутации. Таким образом, соматические мутации будут локализованы в тех клетках или тканях, которые получены от общего предка, поэтому такие внутрииндивидуальные картины мозаицизма должны различаться между отдельными людьми в зависимости от того, где и когда произошла первоначальная мутация [18].

Фенотип клетки предопределяется соотношением нормальных и мутировавших мтДНК. Минимальное, критическое число изменений мтДНК, необходимое для возникновения серьезных нарушений энергетического обмена и дисфункции конкретного органа или ткани, называется пороговым. При превышении этого значения поведение клетки изменяется, что сопровождается нарушением энергетики и соответственно определенными клиническими расстройствами (пороговый эффект). Наиболее значимые факторы, влияющие на пороговый эффект, это энергетические

потребности конкретных тканей и органов, а также их чувствительность к нарушениям окислительных процессов и возраст. Так, при 80% мутантной мтДНК в клетках печени клинические симптомы нарушения функций митохондрий могут отсутствовать, в то время как аналогичное число мутантной мтДНК в мышце и мозге может привести к выраженным функциональным нарушениям [1].

Разные ткани и органы зависят от митохондриальной активности в разной степени. На первом месте стоят нервные элементы, сердечная и скелетная мышечные ткани, почки, эндокринные железы и печень. Наибольшее количество работ посвящено нервно-мышечным изменениям, как наиболее явно проявляющимся при болезнях митохондрий, хотя митохондриальные нарушения, вероятно, имеют большое значение при патологии различных органов и систем [1]. В зависимости от степени повреждения функциональности клеток симптомы могут включать потерю контроля движения, мышечную слабость, болевые синдромы, трудности глотания и желудочно-кишечные расстройства, замедление роста, болезни сердца, печени, сахарный диабет, респираторные осложнения, судороги, проблемы со зрением и слухом, молочный ацидоз, задержку развития, восприимчивость к инфекциям и др. [2].

Клинические синдромы и точечные мутации мтДНК

Широкий спектр дегенеративных заболеваний, связанных с патологическими процессами в центральной нервной системе, сердце, мышцах, эндокринной системе, почках, печени, ассоциирован с системными мутациями мтДНК: замена оснований, инсерции или делеции. Болезни, возникающие в результате замены оснований, как правило, имеют материнский тип наследования. Инсерции/делеции мтДНК могут быть спорадическими и не наследоваться, могут наследоваться по материнской линии или иметь менделевское наследование, т. е. могут возникать вследствие ядерных мутаций [23].

В основе патогенеза синдрома MELAS лежат точечные мутации мтДНК, преимущественно генов транспортных РНК. Наиболее часто (80–90% случаев) выявляется мутация *A3243G* в митохондриальном гене *MTTL1*, кодирующем транспортную РНК лейцина. При данной мутации в 3243-м нуклеотиде мтДНК происходит замена нуклеотида (аденина на гуанин), приводящая к нарушению терминальной транскрипции 16S РНК, что коррелирует с пониженной чувствительностью mtTer_m протеина [1]. При анализе распределения этой мутации по различным системам организма обнаружено, что в тканях селезенки и легкого доля мутантной мтДНК составляла 26 и 45% соответственно, а в скелетной, сердечной мышцах, печени, почках, поджелудочной железе, мозжечке и коре больших полушарий — 76–86% [1]. По данным Т. Parsons и соавт. (2010), распространенность

мутации *A3243G* среди населения Австралии, по-видимому, более чем 236 случаев на 100 000 человек [27].

При обследовании пациентов с синдромом MELAS в Италии М. Mancuso и соавт. (2013) выявили, что мужской пол при наличии мутации в 3243-м нуклеотиде мтДНК может являться дополнительным фактором риска для развития инсультоподобных эпизодов [28]. Также известно, что пациенты с синдромом MELAS и мутацией *A3243G* имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [29].

V. Nesbitt и соавт. (2013) в результате обследования 129 пациентов с точечной мутацией *A3243G* описали несколько клинических фенотипов. У 10% пациентов был выявлен классический фенотип MELAS, у 30% — MIDD¹, у 6% — сочетание симптомокомплексов MELAS/MIDD, у 2% — MELAS/CPEO², у 5% — MIDD/CPEO, у 6% — CPEO и другие митохондриальные фенотипы, не соответствующие известным синдромам. У 3% пациентов наблюдалась изолированная нейросенсорная глухота, у 8% — клинические признаки, не соответствовавшие какому-либо из классических митохондриальных синдромов, у 9% — симптоматика полностью отсутствовала [30].

Синдром MIDD нередко встречается у больных, имеющих митохондриальную мутацию *A3243G* [31]. Описано наблюдение пациента с данной мутацией, у которого произошла трансформация этого клинического фенотипа в симптомокомплекс MELAS с формированием резистентности к инсулину [32]. Почему у пациентов с одной и той же мутацией развиваются разные фенотипы, неизвестно; возможно, это связано с уровнем гетероплазмии. В небольшом проценте случаев данная мутация была обнаружена у больных с синдромом Кернса—Сейра, у которых отсутствовала делеция мтДНК [1]. F. Brackmann и соавт. (2012) выявили мутацию *A3243G* у 13-летнего пациента с классическим фенотипом синдрома MERRF³ [33]. По данным М. Nakamura и соавт. (2010), у пациентов с сочетанными синдромами MERRF/MELAS была определена мутация *A3243G* как гетероплазмия в крови и мышцах и мутация *T8356C* как гомоплазмия в мышцах [34].

С синдромом MELAS также ассоциируют мутации *T3271C* и *T3291C* в том же гене *MTTL1* [23], последняя встречается и при других синдромах, в том числе у пациентов с прогрессирующими когнитивными нарушениями, митохондриальной миопатией и потерей слуха, при сочетании синдромов MELAS и Кернса — Сейра, сочетании синдромов MERRF и MELAS, при нейросенсорной тугоухости и липомах шеи и языка [35–38].

Мутация *C3256T* в гене *MTTL1* на клеточном уровне проявляется снижением количества органелл и нарушением синтеза белка. Показано, что эта му-

¹ Матерински наследуемый сахарный диабет с глухотой.

² Хроническая прогрессирующая офтальмоплегия.

тация ассоциирована с синдромом MELAS, а также может являться маркером генетической предрасположенности к развитию атеросклероза [39].

Мутация *A8344G* в митохондриальном гене *MTTK*, кодирующем транспортную РНК лизина, наиболее часто (около 80% случаев) выявляется при синдроме MERRF [36], она вызывает нарушение аминокислотирования транспортной РНК и преждевременную терминацию трансляции на митохондриальных рибосомах. Порог гетероплазмической компенсации составляет 45% «дикого» типа, ниже которого отмечается выраженная депрессия митохондриальной трансляции. В этом гене описана мутация *G8356A*, также выявляющаяся при клинических признаках синдрома MERRF [1]. Мутация *G8363A* в том же гене ассоциируется с несколькими клиническими фенотипами [40]. Наиболее частый — энцефаломиопатия с кардиомиопатией и тугоухостью, реже наблюдается синдром MERRF/MERRF-подобное заболевание и некротизирующая энцефаломиопатия Ли

Точечная мутация *A3260G* в гене *MTTL1* ведет к сочетанию кардио- и миопатии во взрослом возрасте, без клинических проявлений со стороны нервной системы [41]. Эта мутация была также выявлена при синдроме MELAS. Кроме того, мутация наблюдалась у пациента с рабдомиолизом, потерей слуха, судорогами, кардиомиопатией и у большинства его родственников, страдавших аутизмом [42]. Мутация *C3303T* в том же гене *MTTL1* была выявлена в гомоплазмичном состоянии в тканях при фатальной инфантильной кардиомиопатии и в гетероплазмичном состоянии в крови у взрослых пациентов при митохондриальной миопатии с кардиомиопатией и внезапной сердечной смертью [43]. Мутация *A4300G* в указанном гене была описана у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

Наличие мутаций в мтДНК может свидетельствовать о мультиорганных дисфункциях и мультисистемных расстройствах, клинические признаки которых могут измениться с течением времени, что подчеркивает значимость комплексных генетических исследований при подозрении на митохондриальное заболевание.

Представленные точечные мутации мтДНК и ассоциированные с ними фенотипы заболеваний не полностью описывают все возможные варианты. Имеются работы, свидетельствующие о наличии других точечных мутаций, встречающихся при митохондриальных расстройствах у разных пациентов и с разным уровнем гетероплазмии. В то же время существуют работы, указывающие на встречаемость таких мутаций у лиц с отсутствием клинической симптоматики. Планируется продолжение обзора по данной теме.

Международные организации, поддерживающие изучение митохондриальных заболеваний

С появлением технологий, позволяющих расшиф-

ровать последовательности генов и выявить их изменения, стало возможным изучать ассоциированность изменений в структуре ДНК с патологическими состояниями у человека. Созданы официальные сообщества и ассоциации, изучающие и предоставляющие открытую информацию, содержащую накопленные данные о вариациях в митохондриальном геноме человека и регулярно информирующие об изменениях и новых возможностях:

Американское общество генетики человека (ASHG) — официальный офис в Мэриленде — организует обмен результатами исследований на ежегодных совещаниях и в *American Journal of Human Genetics*, оказывает поддержку генетических исследований, способствует образованию в области генетики для подготовки будущих специалистов и информирования общественности [19].

Европейское общество генетики человека (ESHG) — официальный офис в Австрии — является некоммерческой организацией. Ее целью является содействие проведению фундаментальных и прикладных научных исследований в области генетики человека и медицинской генетики для обеспечения высоких стандартов в клинической практике и облегчения обмена информацией между всеми, кто разделяет эти цели. Общество поощряет интеграцию научных исследований в клиническую практику, профессиональное и общественное образование во всех областях генетики человека [20].

Общество вариаций генома человека (HGVS) — официальный офис в Австралии — целью его является содействие открытию и описанию геномных вариаций, изучение их распространенности в популяциях и фенотипических ассоциаций, накопление, документирование и бесплатное распространение информации о геномных вариациях и связанных с ними клинических изменениях.

Организация Геном человека (HUGO) — официальный офис в Сингапуре — одной из целей является исследование природы, структуры, функции и взаимодействия генов, геномных элементов, геномов человека и соответствующих патогенных и модельных организмов; установление природы, распределения и эволюционных изменений генетической изменчивости у человека и других организмов; изучение взаимосвязи генетической изменчивости и окружающей среды в происхождении и характеристиках человеческих популяций; исследование причин возникновения, способов лечения и профилактики заболеваний [21].

Онлайн менделевское наследование у человека (OMIM) — интерактивный каталог генов человека и генетических расстройств, который обновляется ежедневно и предоставляет ссылки на опубликованные статьи, описывающие изменения, связанные с дефектами более чем 12 000 генов [22] и др.

³ Миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами.

С ростом возможностей по установлению последовательности ДНК и выявлению ассоциации генетических изменений с клиническими проявлениями возникла необходимость в создании ресурса, объединяющего информацию о митохондриальной структуре генома в различных популяциях, патогенных мутациях, их клинических характеристиках и ген-геномном взаимодействии. Так, более 18 лет назад была создана база MITOMAP [23, 24], которая является объединяющим элементом для анализа мтДНК [25] и служит

инструментом для оценки значимости полученных результатов. Эта база объединяет большой информационный ресурс, и в некоторых случаях необходимо самостоятельно проверять указанные данные и ссылки. Существуют и другие базы, например, такие как MitoDat — «Менделевское наследование и митохондрия» [23], mtDB — «база данных митохондриального генома человека» [26], поисковая база mtSNP, биоинформационная платформа MitoTool, интерактивная программа MitoWheel1.2 и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: Медпрактика-М 2011; 288. (Suchorukov V.S. Mitochondrial pathology outlines. Moscow: Medpraktika 2011; 288.)
2. Naviaux R.K. The Spectrum of Mitochondrial Disease in Mitochondrial and Metabolic Disorders: A Primary Care Physician's Guide. 2nd ed., 2003; <http://biochemgen.ucsd.edu/mmdd/ep-3-10.pdf>.
3. Pagon R.A., Adam M.P., Bird T.D. et al. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993—2014; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/#mtoverview.REF.chinnery.2000.188>.
4. Arpa J., Cruz-Martinez A., Campos Y. et al. Prevalence and progression of mitochondrial diseases: a study of 50 patients. *Muscle Nerve* 2003; 28: 690—695.
5. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L. et al. Prevalence of Mitochondrial DNA Disease in Adults. *Annal Neurol* 2008; 63: 1: 35—39.
6. Falka M. J., Sondheimer N. Mitochondrial genetic diseases. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 6: 711—716.
7. Cree L.M., Samuels D.C., Chinnery P.F. The inheritance of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 12: 1097—1102.
8. Say R.E., Whittaker R.G., Turnbull H.E. et al. Mitochondrial disease in pregnancy: a systematic review. *Obstetric Medicine: The Medicine of Pregnancy* 2011; 4: 3: 90—94.
9. Yarham J.W., Blakely E.L., Alstona C.L. et al. The m.3291T>C mt-tRNA^{Leu}(UUR) mutation is definitely pathogenic and causes multisystem mitochondrial disease. *J NeurolSci* 2013; 325: 1—2: 165—169.
10. Сухоруков В.С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений. *Журн неврол и психиат* 2008; 6: 83-90. (Suchorukov V.S. Mitochondrial pathology and problem of the pathogenesis of mental disorders. *Zhurn неврол i psihiat* 2008; 6: 83—90.)
11. Dabke P., Rao P. Diagnostic Challenges in Mitochondrial Disease. *Int J Health Rehabil Sci* 2012; 1: 1: 25—31.
12. Temperley R., Richter R., Dennerlein S. et al. Hungry codons promote frameshifting in human mitochondrial ribosomes. *Science* 2010; 327: 5963: 301.
13. Barrell B.G., Bankier A.T., Drouin J. A different genetic code in human mitochondria. *Nature* 1979; 282: 5735: 189—194.
14. Christian B.E., Spremulli L.L. Mechanism of Protein Biosynthesis in Mammalian Mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1819: 9-10: 1035—1054.
15. He Y., Wu J., Dressman D.C. et al. Heteroplasmic mitochondrial DNA mutations in normal and tumor cells. *Nature* 2010; 464: 7288: 610—614.
16. Masucci J. P., Davidson M., Koga Y. et al. In vitro analysis of mutations causing myoclonus epilepsy with ragged-red fibers in the mitochondrial tRNA^{Lys} gene: two genotypes produce similar phenotypes. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 5: 2872—2881.
17. Payne B.A., Wilson I.J., Yu-Wai-Man P. et al. Universal heteroplasmy of human mitochondrial DNA. *Human Molecular Genetics* 2013; 22: 2: 384—390.
18. Samuels D.C., Li C., Li B. et al. Recurrent Tissue-Specific mtDNA Mutations Are Common in Humans. *PLoS Genet* 2013; 9: 11: e1003929.
19. <http://www.ashg.org/>
20. <https://www.eshg.org/>
21. <http://www.hugo-international.org/>
22. <http://omim.org/>
23. www.mitomap.org/
24. Kogelnik A.M., Lott M.T., Brown M.D. et al. MITOMAP: a human mitochondrial genome database. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 1: 177—179.
25. Brandon M.C., Ruiz-Pesini E., Mishmar D. et al. MITOMASTER: A Bioinformatics Tool for the Analysis of Mitochondrial DNA Sequences. Wiley Inter Science, 2008; [www.interscience.wiley.com/ DOI 10.1002/humu.20801](http://www.interscience.wiley.com/DOI/10.1002/humu.20801).
26. <http://www.genpat.uu.se/mtDB>.
27. Parsons T., Weimer L., Engelstad K. et al. Autonomic symptoms in carriers of the m.3243A>G mitochondrial DNA mutation. *Arch Neurol* 2010; 67: 8: 976—979.
28. Mancuso M., Orsucci D., Angelini C. et al. The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender? *J Neurol* 2013; DOI 10.1007/s00415-013-7225-3.
29. Malfatti E., Laforêt P., Jardel C. et al. High risk of severe cardiac adverse events in patients with mitochondrial m.3243A>G mutation. *Neurology* 2013; 80: 1: 100—105.
30. Nesbitt V., Pitceathly R.D., Turnbull D.M. et al. The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: clinical phenotypes associated with the m.3243A>G mutation—implications for diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013; 84: 936—938.
31. Laa P., Koene S., van den Heuvel L.P. et al. Clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in 34 Dutch families carrying the m.3243A > G mutation. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 6: 1155—1156.
32. De Wit H.M., Westeneng H.J., van Engelen B.G., Mudde A.H. MIDD evolving into MELAS. *Neth J Med* 2012; 70: 10: 460—462.
33. Brackmann F., Abicht A., Ahning U. et al. Classical MERRF phenotype associated with mitochondrial tRNA^{Leu} (m.3243A>G) mutation. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 5: 859—862.
34. Nakamura M., Yabe I., Sudo A. et al. MERRF/MELAS overlap syndrome: a double pathogenic mutation in mitochondrial

- tRNA genes. *J MedGenet* 2010; 47: 10: 659—664.
35. *Salsano E., Giovagnoli A. R., Morandi L. et al.* Mitochondrial dementia: A sporadic case of progressive cognitive and behavioral decline with hearing loss due to the rare m.3291T>C MELAS mutation. *J Neurol Sci* 2011; 300: 1—2: 165—168.
36. *Emmanuele V., Silvers D.S., Sotiriou E. et al.* MERRF and Kearns-Sayre overlap syndrome due to the mtDNA m.3291T>C mutation. *MuscleNerve* 2011; 44: 3: 448—451.
37. *Kaiming L., Hui Z., Kunqian J. et al.* MERRF/MELAS overlap syndrome due to the m.3291T>C mutation. *Metab Brain Dis* 2013; DOI 10.1007/s11011-013-9464-5.
38. *Yarham J.W., Blakely E.L., Alston C.L. et al.* The m.3291T>C mt-tRNA^{Leu}(UUR) mutation is definitely pathogenic and causes multisystem mitochondrial disease. *J Neurol Sci* 2013; 325: 1—2: 165—169.
39. *Егорова Л.А., Ежов М.В., Шиганова Г.М. и др.* Возможная роль мутаций митохондриального генома при ишемической болезни сердца. *Клиницист* 2013; 2: 4—11. (Egorova L.A., Ezhov M.V., SHiganova G.M. et al. The possible role of mutations in the mitochondrial genome in coronary heart disease. *Klinitsist* 2013; 2: 4—11.)
40. *Николаева Е.А., Козина А.А., Леонтьева И.В. и др.* Системное митохондриальное заболевание: проблема дифференциальной диагностики и лечения. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 2: 36—43. (Nikolaeva E.A., Kozina A.A., Leont'eva I.V. et al. System mitochondrial disease: differential diagnosis and treatment problems. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 2: 36—43.)
41. *Zeviani M., Gellera C., Antozzi C. et al.* Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: association with mutation in mitochondrial DNA tRNA^{Leu}(UUR). *Lancet* 1991; 338: 8760: 143—147.
42. *Connolly B.S., Feigenbaum A.S., Robinson B.H. et al.* MELAS syndrome, cardiomyopathy, rhabdomyolysis, and autism associated with the A3260G mitochondrial DNA mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402: 2: 443—447.
43. *Silvestri G., Santorelli F. M., Shanske S. et al.* A new mtDNA mutation in the tRNA^{Leu}(UUR) gene associated with maternally inherited cardiomyopathy. *Human Mutation* 1994; 3: 1: 37—43.

Поступила 06.02.14

Поражение сердца при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Cardiac lesion in children with inherited neuromuscular diseases

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

Research Clinical Institute of Pediatrics; Medical Genetics Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Представлены современные взгляды на концепцию единства патологических изменений в скелетной и сердечной мышцах при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей: миодистрофиях, спинальных амиотрофиях, врожденных миопатиях, миофибриллярных миопатиях, метаболических миопатиях, миотонии, полиневропатии и др.

Ключевые слова: дети, нервно-мышечные заболевания, миопатия, миодистрофия, амиотрофия, миотония, сердечно-сосудистые нарушения, кардиомиопатия, нарушение ритма сердца, нарушение проводимости сердца.

The paper presents the current views regarding the concept of unity of pathological changes in the skeletal and cardiac muscles in children with inherited neuromuscular diseases: myodystrophies, spinal amyotrophies, congenital myopathies, myofibrillar myopathies, metabolic myopathies, myotonia, polyneuropathies, and etc.

Key words: children, neuromuscular diseases, myopathy, myodystrophy, amyotrophy, myotonia, cardiovascular disorders, cardiomyopathy, cardiac rhythm disturbance, cardiac conduction disturbance.

Заболевания сердечной и скелетной мышц имеют много общего в своей этиологии и патогенезе, поскольку базируются на нарушениях поперечно-полосатых мышц, которые, несмотря на существующие различия, обладают сходством в молекулярной, анатомической структуре и физиологии [1]. До настоящего времени мы обычно разделяем патологические состояния на первичные нервно-мышечные и первичные сердечно-сосудистые. Возможно, учитывая современные достижения молекулярной генетики и патофизиологии, следует пересмотреть взгляды на взаимоотношения заболеваний миокарда и скелетных мышц, рассматривая некоторые из них как проявления единого процесса [2].

Нервно-мышечные заболевания представляют одну из самых актуальных проблем современной клинической неврологии ввиду их широкой суммарной распространенности — 250—300 на 1 000 000 населения (или около 1:3500 населения) и отсутствия

эффективных методов лечения. В настоящее время известно более 40 генов, мутации которых приводят к возникновению дилатационной кардиомиопатии. Примечателен тот факт, что мутации 25% этих генов вызывают нервно-мышечные заболевания как аллельные формы кардиомиопатии [3].

Классификация наследственных нервно-мышечных заболеваний у детей включает [4]:

1. Мышечные дистрофии: Дюшенна; Беккера; Эмери—Дрейфусса; неспринзависимые; Ландузи—Дежерина (плечелопаточно-лицевые); конечностно-поясные миодистрофии (ранее миодистрофии Эрба—Рота) и др.

2. Врожденные мышечные дистрофии: Бетлема; Ульриха; мерозиновые; ламинзависимые; интегринзависимая; варианты синдрома ригидной спины; связанные с дефектами гликозилирования (миодистрофия Фукуяма, дистрогликановые миодистрофии и пр.) и др.

3. Врожденные миопатии: немалиновые миопатии; врожденная миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон; центронуклеарные миопатии; болезнь множественных стержней; гиалиновые; миозиновые; врожденные миопатии с фатальной кардиомиопатией и др.

4. Дистальные миопатии: миотилиновая, небулиновая, кавеолиновая, Miyoshi, Nonaka, Веландера, динамин-2-зависимая, филамин С-зависимая и др.

5. Другие миопатии: миофибриллярные, скапулоперонеальная и пр.

6. Миотонические синдромы: миотоническая ди-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:35–42

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — к.м.н., в.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии

Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпилептологии того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

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

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

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

строфия 1-го и 2-го типов, миотония Томсена, миотония Беккера и др.

7. Заболевания ионных мышечных каналов.

8. Злокачественные гипертемии.

9. Метаболические миопатии: болезни накопления гликогена; аномалии метаболизма липидов (в том числе нарушения обмена карнитина).

10. Врожденные кардиомиопатии с миопатическим синдромом: неаритмогенные (дилатационные, гипертрофические, рестриктивные и др.); аритмогенные.

11. Врожденные миастении.

12. Заболевания мотонейронов: спинальные мышечные атрофии, амиотрофический латеральный склероз и др.

13. Врожденные атаксии: в том числе атаксия Фридрейха.

14. Врожденные мотосенсорные невропатии: варианты невропатии Шарко—Мари—Тута (доминантные, рецессивные, дистальные и др.).

15. Наследственные параличи.

16. Другие нервно-мышечные заболевания.

Миопатический синдром возникает при различных нервно-мышечных заболеваниях. В большинстве случаев он доминирует в клинической картине, реже — протекает параллельно с поражением сердечной мышцы, при отдельных нозологиях — сильно маскирован проявлениями сердечно-сосудистых нарушений [5—7]. В этой связи не только неврологи должны проводить у больных с нервно-мышечными заболеваниями скрининг на наличие кардиальных нарушений, но и кардиологам следует обращать внимание на наличие миопатического синдрома у больных, поскольку выявление поражения обеих систем может в значительной степени сузить дифференциально-диагностический поиск, а превентивное лечение сердечно-сосудистых нарушений позволяет продлить жизнь больному с нервно-мышечным заболеванием [8].

Поражение сердечной мышцы характерно для прогрессирующих мышечных дистрофий, врожденных миопатий [9], воспалительных миопатий; метаболических заболеваний (гликогенозов, периодического паралича, митохондриальных заболеваний) [10]. Кроме того, поражение сердца возникает при наследственных нейродегенеративных заболеваниях (атаксия Фридрейха, спинальные мышечные атрофии), а также при полиневропатиях: синдроме Гейена—Барре, синдроме Рефсума, болезни Шарко—Мари—Тута [11].

Нами предпринята попытка систематизации и анализа поражения сердечно-сосудистой системы при нервно-мышечных заболеваниях. Характер поражения миокарда при различных вариантах нервно-мышечных заболеваний, в первую очередь, определяется генетическим дефектом, но может различаться в зависимости от тяжести функциональных расстройств, возникших в связи с этим дефектом,

и от патогенетических механизмов, которые непосредственно привели к формированию сердечно-сосудистых нарушений. При этом нозологическая форма не всегда сопровождается одним видом сердечно-сосудистых нарушений. Практически для всех нервно-мышечных заболеваний характерен спектр кардиальных аномалий. Наиболее часто встречается кардиомиопатия, которая в той или иной форме и степени тяжести присутствует при всех нервно-мышечных заболеваниях, протекающих с поражением сердца. Нарушения ритма и проводимости сердца также нередко обнаруживаются при рассматриваемых заболеваниях. Однако частота выявления того или иного вида нарушений ритма и проводимости сильно варьирует, а тяжесть проявлений может быть различной.

Мышечные дистрофии

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — одна из наиболее распространенных форм миопатий в детском возрасте. Частота возникновения заболевания составляет 30:100 000 новорожденных мальчиков. Сердечно-сосудистые нарушения у больных в основном проявляются кардиомиопатией и ригидной синусовой тахикардией [12, 13]. У части пациентов возникают нарушения ритма сердца (суправентрикулярная и желудочковая эстрасистолия, неустойчивая суправентрикулярная тахикардия, пароксизмальная тахикардия), реже (обычно на поздних стадиях заболевания) развиваются жизнеугрожающие желудочковые аритмии [14, 15]. Первые признаки поражения сердца можно заметить уже в возрасте 6 лет [16]. Без лечения к середине второй декады жизни практически у всех больных развивается кардиомиопатия с застойной сердечной недостаточностью [17, 18]. Поражение сердечно-сосудистой системы служит основной причиной летальных исходов [19].

Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера имеет распространенность 3,2:100 000 и частоту 1:18 000 новорожденных мальчиков. У больных выявляется поражение миокарда по типу умеренной симметричной необструктивной гипертрофии с последующей прогрессирующей выраженной дилатацией полости левого желудочка, сопровождающейся значительным прогрессирующим снижением сократимости миокарда. На фоне дилатации левого желудочка появляется митральная регургитация до второй степени (реже — аортальная), а также нарушения ритма и/или проводимости сердца (у 48% больных), что также создает предпосылки для вторичного ремоделирования миокарда по типу дилатации [20].

Отличительной особенностью миодистрофий Эмери—Дрейфусса является превалирование патологии сердечно-сосудистой системы в общей клинической картине заболевания [21]. Дебют сердечно-сосудистых нарушений может наблюдаться

до появления клинически значимой мышечной слабости [22]. Спектр сердечно-сосудистых нарушений крайне разнообразен. Для аутосомно-доминантных форм более характерны суправентрикулярные аритмии, пароксизмальная тахикардия, желудочковая экстрасистолия (часто высоких градаций по Лауну), атриовентрикулярная блокада [23]. Для X-сцепленных форм очень характерно наличие трепетания предсердий, синдрома слабости синусового узла, брадикардии, атриовентрикулярной блокады, на фоне которых проявляются различные варианты предсердных и желудочковых аритмий [24]. Именно поражение сердечной мышцы и проводящей системы сердца служит основной причиной летальных исходов. В подавляющем большинстве случаев причиной смерти являются нарушения ритма и проводимости или сердечная недостаточность вследствие развившейся кардиомиопатии [25].

Конечноств-поясные формы прогрессирующих мышечных дистрофий (к настоящему времени выделено около 30 форм) имеют различные варианты наследования. Популяционная (кумулятивная) частота всех форм конечноств-поясных мышечных дистрофий составляет 1,2–2,5 на 100 000 населения. Сердечно-сосудистые нарушения в виде кардиомиопатии, аномалий ритма и проводимости сердца выявляются при формах 2D, 2E, 2C, и 2F (аутосомно-рецессивных), связанных соответственно с патологией α , β , γ - и σ -субъединиц дистрофинассоциированного саркогликанового комплекса [26], а также при форме 2I, связанной с мутацией гена *FKRP* [27], при которой примерно у половины больных развивается дилатационная кардиомиопатия [28]. Форма 1B (аутосомно-доминантная), обусловленная мутациями гена *LMNA* и являющаяся аллельным вариантом аутосомно-доминантной формы миопатии Эмери—Дрейфусса, может сопровождаться дилатационной кардиомиопатией, фибрилляцией и параличом предсердий, желудочковыми аритмиями, атриовентрикулярной блокадой и внезапной сердечной смертью, однако вышеописанные изменения обнаруживаются в более позднем возрасте, чем при миопатии Эмери—Дрейфусса [29–31]. При конечноств-поясных прогрессирующих мышечных дистрофиях (особенно при форме 1B) может выявляться фиброадипозная дегенерация миокарда правого, а также левого желудочков [27]. В единичном наблюдении описана кардиомиопатия при форме 2A [32], однако более часто отмечается вторичное ремоделирование миокарда на фоне клапанной дисфункции [33].

Частота встречаемости плечелопаточно-лицевой миодистрофии Ландузи—Дежерина составляет 2,9 на 100 000 населения. Это третья по частоте встречаемости прогрессирующая мышечная дистрофия [34]. Нарушения ритма и проводимости сердца выявляются у 12% больных. В основном это парок-

сизмальная тахикардия и неустойчивая суправентрикулярная тахикардия [35]. Документирован случай дебюта плечелопаточно-лицевой миодистрофии с гипертрофической кардиомиопатией [36]. Среди других видов сердечно-сосудистых нарушений отмечены дилатационная кардиомиопатия и нарушения проводимости сердца [37].

Врожденные миопатии

Врожденные миопатии — центронуклеарная миопатия, миотубулярная миопатия, болезнь центрального стержня, немалиновая миопатия, врожденная диспропорция мышечных волокон — также могут сопровождаться поражением сердечно-сосудистой системы [38, 39]. Спектр нарушений включает различные варианты миокардиальной дисфункции, ремоделирование миокарда и различные виды кардиомиопатий. Тяжесть поражения сердца варьирует от минимальной до средней при большинстве форм врожденных миопатий. В большинстве случаев изменения носят медленно прогрессирующий характер. Возможно развитие легочной гипертензии [40].

При немалиновых миопатиях кардиомиопатия (обычно дилатационная) описывается редко. У отдельных больных дилатационная кардиомиопатия является манифестирующим симптомом заболевания. Течение кардиомиопатии — доброкачественное, однако могут наблюдаться внезапные выраженные ухудшения на фоне сопутствующей патологии. В случаях с ранним дебютом миопатического синдрома и кардиомиопатии последняя может быстро прогрессировать и привести к летальному исходу [41, 42].

Другие миопатии

Миофибриллярные миопатии (десминопатия; миопатии, связанные с патологией β -кристаллина, филамина, миотилина, обусловленные дефектами генов *BAG3* и *LDB3*) также протекают с вовлечением сердечно-сосудистой системы. Отдельные формы сопровождаются особенно тяжелым поражением сердца у большинства больных: десминзависимая миопатия, филаминзависимая миопатия, мерозинопатии, дистрогликанопатии, врожденные миопатии, обусловленные мутациями гена ламина [43].

При десминзависимой миофибриллярной миопатии часто развивается аритмогенная дисплазия правого желудочка, что может потребовать трансплантации сердца [44]. Также при десминопатии возможно развитие полной атриовентрикулярной блокады с необходимостью имплантации электрокардиостимулятора [45]. При наблюдении группы из 28 больных с десминопатией у 27 пациентов были выявлены выраженные сердечно-сосудистые нарушения. Основной проблемой было прогрессирование (иногда торпидное) атриовентрикулярной блокады и внезапная сердечная смерть. За 10 лет наблюдений 18% больных умерли от сердечно-сосудистых нарушений, еще у 46% были выявлены жизнеугрожающие изме-

нения сердца. При этом не наблюдалось корреляции между тяжестью миопатического синдрома и кардиальных нарушений [46].

При филиаминзависимой миофибриллярной миопатии отмечается тяжелое поражение сердца в виде дилатационной кардиомиопатии вследствие множественных разрывов мышечных волокон при механическом стрессе [47].

Недифференцированные миофибриллярные миопатии также могут сопровождаться тяжелыми сердечно-сосудистыми нарушениями: рестриктивная кардиомиопатия, атриовентрикулярная блокада, пароксизмальная тахикардия, неустойчивая суправентрикулярная тахикардия, нарушение реполяризации миокарда, фибрилляция предсердий, осложненная тромбозом болей [43]. В целом частота развития кардиомиопатии при миофибриллярных миопатиях составляет 15–30% [48].

Врожденные мышечные дистрофии

К врожденным мышечным дистрофиям, протекающим с поражением сердца, относятся мерозинопатии; миопатии, связанные с дефицитом коллагена VI типа; дистрогликанопатии, ламинзависимые врожденные миопатии, а также врожденные миопатии, связанные с мутацией гена *SEPN1*, которые ранее рассматривались в рамках «синдрома ригидного позвоночника» [49]. Для мерозинзависимых миопатий характерно ремоделирование миокарда по типу дилатации с последующим присоединением систолической дисфункции. Дистрогликанопатии наиболее часто сопровождаются развитием кардиомиопатии по дилатационному типу с тяжелым течением, описаны случаи гипертрофической кардиомиопатии, а также изолированной систолической дисфункции [50]. По данным М. Рапе и соавт. [51], частота выявления дилатационной кардиомиопатии с застойной сердечной недостаточностью у детей с патологией альфа-дистрогликана (средний возраст 102 обследованных больных на момент последнего обращения был 9,3 года) составляет 5–6%, в то время как нарушения проводимости сердца выявляются только у 1% пациентов. В отдельных случаях поражение сердца может протекать с явлениями выраженной сердечной недостаточности [52].

При врожденной мышечной дистрофии Фукуямы дилатационная кардиомиопатия отмечается у 6% больных, при этом систолическая миокардиальная дисфункция наблюдается более часто — у 43%. Причиной такого расхождения частоты выявляемых признаков служит развитие прогрессирующего миокардиального фиброза, препятствующего дилатации желудочков. Все изменения достоверно прогрессируют с возрастом: у больных в возрасте до 10 лет и старше 15 лет частота миокардиальной систолической дисфункции достоверно различается [53, 54].

При врожденной мышечной дистрофии типа 1С примерно у половины больных диагностируют ди-

латационную кардиомиопатию. Для больных врожденными миопатиями, связанными с мутациями гена ламина, характерно тяжелое течение сердечно-сосудистых нарушений с развитием дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии и жизнеугрожающих желудочковых аритмий [55].

В противоположность вышеназванным формам, протекающим с поражением сердечно-сосудистой системы, существуют врожденные мышечные дистрофии, при которых сердце не затронуто: болезнь Ульриха, врожденная миопатия, связанная с дефицитом интегрин. По поводу миопатии Бетлема, которая, как ранее считалось, протекает без поражения сердца, мнения исследователей начинают меняться в связи с появлением публикаций о сердечно-сосудистых нарушениях при данной форме миопатии [50, 56].

Миотоническая дистрофия

Распространенность миотонической дистрофии — 1:8000 [27]. В настоящее время выделено два варианта заболевания: 1-й тип (болезнь Штейнерта) наиболее распространен и связан с увеличением СТГ-тринуклеотидных последовательностей в гене *DMPK*; 2-й тип (встречается редко) — с увеличением ССТГ — тетрануклеотидных последовательностей в гене *ZNF9*. Жалобы со стороны сердца предъявляют около 30% больных. Поражение сердечно-сосудистой системы при 1-м типе выявляется у $1/3$ больных в возрасте до 40 лет [57]. По данным Р. Melacini и соавт. [58], у пациентов с количеством повторов до 500 нормальная ЭКГ наблюдалась в 55% случаев, полная блокада левой ножки пучка Гиса — в 5% случаев, поздние желудочковые потенциалы — в 33% случаев, комплексные желудочковые аритмии отсутствовали. У пациентов с количеством повторов от 500 до 1000 нормальные ЭКГ-показатели регистрировались в 50% случаев, поздние желудочковые потенциалы — в 75%, полная блокада левой ножки пучка Гиса и комплексные желудочковые аритмии не выявлялись. Пациенты с количеством повторов до 1500 и выше имели нормальную ЭКГ в 17% случаев, полную блокаду левой ножки пучка Гиса — в 42%, поздние желудочковые потенциалы — в 83% и комплексные аритмии — в 29%. Таким образом, проведение молекулярного генетического анализа может помочь в выявлении пациентов группы высокого риска по развитию жизнеугрожающих состояний (желудочковых тахиаритмий и атриовентрикулярных блокад высокой степени).

По данным других авторов, в большинстве случаев при миотонической дистрофии 1-го типа выявляется субклиническая систолическая миокардиальная дисфункция (у 18,5% больных), диастолическая миокардиальная дисфункция (у 15%), однако могут быть диагностированы дилатационная кардиомиопатия, гипертрофия миокарда (у 7,4%), нарушения атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения, фибрилляция и трепетание предсердий [27,

57, 59]. Высок риск внезапной сердечной смерти в связи с блокадой проведения по субгиссовым структурам [60]. В целом в лечении сердечно-сосудистых нарушений нуждаются 27% больных миотонической дистрофией I-го типа [61].

Метаболические заболевания

Сердечно-сосудистые нарушения встречаются при различных метаболических миопатиях, митохондриальных заболеваниях, синдроме Барта, синдроме МакЛеода [50].

При метаболических миопатиях, развивающихся при гликогенозах II, III, IV, VII и IX типов, могут наблюдаться следующие расстройства: полная атрио-вентрикулярная блокада, ригидная синусовая тахикардия, систолическая миокардиальная дисфункция (вплоть до застойной сердечной недостаточности), некомпактный миокард, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия [62–64]. При дефектах карнитинового обмена у части больных выявляется кардиомиопатия со специфическими нарушениями на ЭКГ — гигантскими T-зубцами [65].

Врожденные кардиомиопатии с миопатическим синдромом

Указанные заболевания часто являются аллельными вариантами миопатий (различных форм Эмери—Дрейфусса, Дюшенна, конечностно-поясных миодистрофий типов 1B, 1C, 1E, 2F, 2G, 2J, 2L, миозиновых и т.п.) [4]. Однако в случае с врожденными кардиомиопатиями изменения со стороны сердца настолько выражены, что нередко маскируют проявления миопатического синдрома. Как правило, врожденные кардиомиопатии, протекающие на фоне миопатического синдрома, плохо поддаются терапевтической коррекции и имеют фатальный исход [66]; сроки его наступления могут сильно варьировать в зависимости от затронутого гена.

В последнее время большое внимание уделяется поражению сердца у больных спинальными мышечными атрофиями [67]. При этих заболеваниях в сердечной мышце нарушается нормальное распределение десмина (фокально или диффузно), что, по мнению некоторых исследователей [68], обуславливает вовлечение сердечной мышцы в патологический процесс. Патогенез поражения сердечно-сосудистой системы представляется следующим образом: нарушение легочной вентиляции вследствие атрофии дыхательных мышц и сколиоза создает предпосылки к повышению давления в малом круге кровообращения и, таким образом, к повышенной нагрузке на правые отделы сердца. Однако сердечная мышца, в которой, как и в скелетной, нарушено распределение цитоскелетных компонентов, не способна компенсировать повышенную нагрузку. Поэтому у больных со спинальной мышечной атрофией (особенно I и II типов) почти в 40% случаев выявля-

ются ЭКГ-признаки перегрузки правого желудочка и чаще, чем в целом по популяции, диагностируется кардиомиопатия [67]. Кардиомиопатия обычно бывает дилатационной, однако может наблюдаться и гипертрофическая форма.

Врожденная атаксия Фридрейха — мультисистемное заболевание, связанное с нарушением синтеза митохондриального белка фратаксина. Несмотря на известную генетическую причину, патогенез поражения сердца остается недостаточно ясным. У подавляющего большинства больных формируется гипертрофическая кардиомиопатия, которая носит прогрессирующий характер и может приводить к развитию сердечной недостаточности с летальным исходом [69].

При полиневропатиях — болезни Шарко—Мари—Тута — аномалии со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются менее чем у половины пациентов (у 43%). Если из этих случаев исключить функциональные кардиопатии, то частота сердечно-сосудистых нарушений составит лишь 13%. Наиболее часто обнаруживаются нарушения проводимости сердца, суправентрикулярная тахикардия и ишемические изменения миокарда [70]. Причиной заболевания являются мутации гена LMNA [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышеизложенному, можно констатировать, что при большей части нервно-мышечных заболеваний имеется поражение не только скелетных мышц, но и миокарда. Этиология и патогенез сердечно-сосудистых нарушений аналогичны таковым в скелетной мышце — генетически детерминированное отсутствие (или аномальная представленность) структурных компонентов клеток поперечно-полосатых мышц. Имеющийся структурный дефект приводит к функциональной некомпетентности клетки, что в свою очередь результируется ее преждевременной гибелью и замещением фибroadипозной тканью. В зависимости от функциональной значимости и топической представленности отсутствующих или аномальных структурных компонентов клетки подобные процессы при нервно-мышечных заболеваниях могут протекать преимущественно в скелетных мышцах или преимущественно в миокарде, формируя клиническую картину «первично мышечного» или «первично кардиологического» заболевания. И кардиологам, и неврологам следует внимательно относиться к нервно-мышечным и сердечно-сосудистым симптомам, не забывая о возможности единого этиологического фактора в формировании болезни. Такой подход к ведению пациента будет способствовать установлению точного диагноза, возможности прогнозирования течения кардиомиопатических и миопатических нарушений, оптимизации тактики ведения больного,

первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых расстройств, раннему началу лечения, адекватному подбору терапии и снижению смертности.

Вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых нарушений при нервно-мышечных заболеваниях у детей в настоящее время являются обширной темой для дискуссий, поскольку проработаны недостаточно. Не оставляет сомнений, что при наличии генетически детерминированного структурного дефекта поперечно-полосатой мышцы, приводящего к функциональной неполноценности и гибели клеток, патологические изменения будут носить прогрессирующий

характер. Восстановить утерянные клетки невозможно, в связи с чем основной задачей профилактики и терапии будет предотвращение гибели клеток миокарда. Поэтому лечение больных с нозологиями, которые сопровождаются развитием кардиомиопатии, должно начинаться на ранних этапах заболевания. Требуется обязательное генетическое подтверждение диагноза, поскольку в начале болезни клиническая симптоматика при разных заболеваниях может быть схожей. Подобный подход к ведению и лечению может показаться спорным, но он оправдан улучшением качества жизни и увеличением выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Finsterer J., Stullberger C., Wahbi K. Cardiomyopathy in neurological disorders. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22: 5: 389–400.
2. Finsterer J., Stullberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 1: 9–24.
3. Kostareva A., Sejersen T., Sjöberg G. Genetic spectrum of cardiomyopathies with neuromuscular phenotype. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013; 5: 325–340.
4. Kaplan J., Hamroun D. The 2014 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscular Disorders* 2013; 23: 1081–1111.
5. Perrot A., Spuler S., Geier C., Dietz R., Osterziel K.J. Cardiac manifestations of muscular dystrophies. *Z Kardiol* 2005; 94: 5: 312–320.
6. Hsu D.T. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11: 1: 35–38.
7. Katzberg H., Karamchandani J., So Y.T., Vogel H., Wang C.H. End-stage cardiac disease as an initial presentation of systemic myopathies: case series and literature review. *J Child Neurol* 2010; 25: 11: 1382–1388.
8. English K.M., Gibbs J.L. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 3: 231–235.
9. Hermans M.C., Pinto Y.M., Merckies I.S. et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 8: 479–492.
10. Posada Rodriguez I.J., Gutiérrez-Rivas E., Cabello A. Cardiac involvement in neuromuscular diseases. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 12: 882–901.
11. Limongelli G., D'Alessandro R., Maddaloni V. et al. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14: 12: 837–861.
12. Faysoil A., Nardi O., Orlikowski D., Annane D. Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: pathogenesis and therapeutics. *Heart Fail Rev* 2010; 15: 1: 103–107.
13. Carboni N., Mura M., Mercuri E. et al. Cardiac and muscle imaging findings in a family with X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 2: 152–158.
14. James J., Kinnett K., Wang Y. et al. Electrocardiographic abnormalities in very young Duchenne muscular dystrophy patients precede the onset of cardiac dysfunction. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 7: 462–467.
15. Ergul Y., Ekici B., Nisli K. et al. Evaluation of the North Star Ambulatory Assessment scale and cardiac abnormalities in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health* 2012; 10: 1440.
16. Kaspar R.W., Allen H.D., Montanaro F. Current understanding and management of dilated cardiomyopathy in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21: 5: 241–249.
17. Nigro G., Comi L. I., Limongelli F. M. et al. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J of Cardiology* 1990; 26: 271.
18. Грознова О.С., Тренева М.С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов у больных миопатией Дюшенна в длительном катамнезе. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4: 1: 87–89. (Groznova O.S., Treneva M.S. Use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker in patients with Duchenne muscular dystrophy during a long term follow up. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 4(1): 87–89.)
19. Connuck D.M., Sleeper L.A., Colan S.D. et al. Characteristics and Outcomes of Cardiomyopathy in Children with Duchenne or Becker Muscular Dystrophy: A Comparative Study from The Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2008; 155: 6: 998–1005.
20. Грознова О.С., Артемьева С.Б. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 4: 83–87. (Groznova O.S., Artem'eva S.B. Cardiovascular system lesion in Becker's progressive muscular dystrophy. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2013; 4: 83–87.)
21. Puckelwartz M., McNally E.M. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101: 155–166.
22. Nigro G., Russo V., Ventriglia V.M. et al. Early onset of cardiomyopathy and primary prevention of sudden death in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 3: 174–177.
23. Грознова О.С., Новиков П.В. Ранняя диагностика поражения сердца при X-сцепленной форме мышечной дистрофии Эмери–Дрейфусса у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2011; 1: 27–32. (Groznova O.S., Novikov P.V. Early diagnosis of cardiac lesion in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2011; 1: 27–32.)
24. Грознова О.С., Тренева М.С. Генетические аспекты возникновения жизнеугрожаемых состояний у больных миопатией. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2011; 5: 38–41. (Groznova O.S., Treneva M.S. Genetic aspects of the occurrence of life-threatening conditions in patients with myopathy. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2011; 5: 38–41.)
25. Ishikawa K., Mimuro M., Tanaka T. Ventricular arrhythmia in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a lesson from an autopsy case. *Intern Med* 2011; 50: 5: 459–462.
26. Norwood F., de Visser M., Eymard B. et al. EFNS guideline

- on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1305—1312.
27. Verhaert D., Richards K., Rafael-Fortney J.A., Raman S.V. Cardiac Involvement in Patients with Muscular Dystrophies: Magnetic Resonance Imaging Phenotype and Genotypic Considerations. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 1: 67—76.
 28. Finsterer J., Ramaciotti C., Wang C.H. et al. Cardiac findings in congenital muscular dystrophies. *Pediatrics* 2010; 126: 3: 538—545.
 29. Muchir A., Bonne G., van der Kooi A.J. et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1453—1459.
 30. Kitaguchi T., Matsubara S., Sato M. et al. A missense mutation in the exon 8 of lamin A/C gene in a Japanese case of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and cardiac conduction block. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 542—546.
 31. Jethwa H., Jacques T.S., Gunny R. Limb girdle muscular dystrophy type 2B masquerading as inflammatory myopathy: case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013; 11: 19.
 32. Okere A., Reddy S.S., Gupta S., Shinnar M. A cardiomyopathy in a patient with limb girdle muscular dystrophy type 2A. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 1: 12—13.
 33. Грознова О.С., Руденская Г.Е., Рыжкова О.П. Поражение сердечно-сосудистой системы при конечностно-поясной мышечной дистрофии тип 2А (калпаинопатия). *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 6: 22—24. (Groznova O.S., Rudenskaja G.E., Ryzhkova O.P. Lesion of the cardiovascular system in limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy). *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 6: 22—24.)
 34. Della Marca G., Frusciantone R., Scatena M. et al. Heart rate variability in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Funct Neurol* 2010; 25: 4: 211—216.
 35. Trevisan C.P., Pastorello E., Armani M. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. *Eur Neurol* 2006; 56: 1: 1—5.
 36. Tsuji M., Kinoshita M., Imai Y. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with hypertrophic cardiomyopathy: a case study. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 2: 140—142.
 37. Groh W.J. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm* 2012; 9: 11: 1890—1895.
 38. Vattemi G., Neri M., Piffer S. et al. Clinical, morphological and genetic studies in a cohort of 21 patients with myofibrillar myopathy. *Acta Myol* 2011; 30: 2: 121—126.
 39. Chauveau C., Bonnemant C.G., Julien C. et al. Recessive TTN truncating mutations define novel forms of core myopathy with heart disease. *Hum Mol Genet* 2013; 1: 8.
 40. Holst J.M., Willis M.J. A Fatal Case of Cor Pulmonale with Undetected Chronic Hypoventilation in an Infant with a Known Congenital Myopathy. *Case Rep Pediat* 2012; 2012: 836420.
 41. Gatayama R., Ueno K., Nakamura H. et al. Nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy in childhood. *Pediatrics* 2013; 131: 6: 1986—1990.
 42. Taglia A., D'Ambrosio P., Palladino A., Politano L. On a case of respiratory failure due to diaphragmatic paralysis and dilated cardiomyopathy in a patient with nemaline myopathy. *Acta Myol* 2012; 31: 3: 201—203.
 43. Finsterer J., Stöllberger C., Höftberger R. Restrictive cardiomyopathy as a cardiac manifestation of myofibrillar myopathy. *Heart Lung* 2011; 40: 5: 123—127.
 44. Uppin M.S., Meena A.K., Sundaram C. Spectrum of congenital myopathies: a single centre experience. *Neurol India* 2013; 61: 3: 254—259.
 45. Cao L., Hong D., Zhu M. et al. A novel heterozygous deletion-insertion mutation in the desmin gene causes complete atrioventricular block and mild myopathy. *Clin Neuropathol* 2013; 32: 1: 9—15.
 46. Wahbi K., Bühin A., Charron P. et al. High cardiovascular morbidity and mortality in myofibrillar myopathies due to DES gene mutations: a 10-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 3: 211—218.
 47. Fujita M., Mitsuhashi H., Isogai S. et al. Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant *zacro*. *Dev Biol* 2012; 361: 1: 79—89.
 48. Selcen D., Engel A.G. Myofibrillar Myopathy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101: 143—154.
 49. Sparks S., Quijano-Roy S., Harper A. et al. Congenital Muscular Dystrophy Overview. In: R.A. Pagon, M.P. Adam, T.D. Bird et al. (eds). *GeneReviews™*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993—2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301468>[uid].
 50. Finsterer J., Stöllberger C. Cardiac involvement in primary myopathies. *Cardiology* 2000; 94: 1: 1—11.
 51. Pane M., Messina S., Vasco G. et al. Respiratory and cardiac function in congenital muscular dystrophies with alpha dystroglycan deficiency. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 8: 685—689.
 52. Bello L., Melacini P., Pezzani R. et al. Cardiomyopathy in patients with POMT1-related congenital and limb-girdle muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 12: 1234—1239.
 53. Nakanishi T., Sakauchi M., Kaneda Y. et al. Cardiac involvement in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Pediatrics* 2006; 117: 6: 1187—1192.
 54. Yoda M., Tanabe H., Nishino I., Suma H. Left ventriculoplasty for dilated cardiomyopathy in Fukuyama-type muscular dystrophy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 2: 514—516.
 55. Hermans M.C., Pinto Y.M., Merckies I.S. et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 8: 479—492.
 56. Грознова О.С., Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при митопатии Бетлема. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 2: 35—39. (Groznova O.S., Leont'eva I.V., Suhorukov V.S. et al. Cardiovascular system involvement in Bethlem myopathy. *Ros vest perinatol i pediat* 2012; 2: 35—39.)
 57. Dhand U.K., Raja F., Aggarwal K. Structural myocardial involvement in adult patients with type 1 myotonic dystrophy. *Neurol Int* 2013; 5: 1: e5.
 58. Melacini P., Buja G., Fasoli G. et al. The natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: an eight-year follow-up in 17 patients. *Clin Cardiol* 1988; 11: 231—238.
 59. Bhakta D., Lowe M.R., Groh W.J. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am Heart J* 2004; 147: 224—227.
 60. Babuty D., Fauchier L., Tena-Carbi D. et al. Cosnay P. Is it possible to identify infrahisian cardiac conduction abnormalities in myotonic dystrophy by non-invasive methods? *Heart* 1999; 82: 634—637.
 61. Finsterer J., Stüllberger C., Blazek G. et al. Cardiac involvement over 10 years in myotonic and Becker muscular dystrophy and mitochondrial disorder. *Int J Cardiol* 2007; 119: 2: 176—184.
 62. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Проблемы современной диагностики метаболических кардиомиопатий. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 1: 55—63. (Leont'eva I.V., Belozеров Ju.M., Suhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Modern aspects of metabolic cardiomyopathy diagnostics. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 1: 55—63.)
 63. Николаева Е.А., Козина А.А., Леонтьева И.В., Иткус Ю.С. Системное митохондриальное заболевание: проблема дифференциальной диагностики и лечения. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 2: 54—61. (Nikolaeva E.A.,

- Kozina A.A., Leont'eva I.V., Itkis Ju.S. Systemic mitochondrial disease: a problem of differential diagnosis and treatment. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 2: 54–61.
64. *Stöllberger C., Finsterer J., Sodeck G.H., Weidinger F.* Complete atrioventricular block and reversible systolic dysfunction in left ventricular hypertrabeculation/non-compaction with metabolic myopathy. *Cardiol Young* 2011; 21: 2: 229–232.
65. *Леонтьева И.В., Алимина Е.Г., Золкина И.А.* Клиническое значение оценки показателей карнитинового обмена при кардиомиопатиях у детей. *Практика педиатра* 2012; октябрь: 47–52. (Leont'eva I.V., Alimina E.G., Zolkina I.A. Evaluation of carnitine metabolism clinical aspects in children with cardiomyopathy. *Praktika pediatra* 2012; oktjabr: 47–52.
66. *Stojanovska J., Garg A., Patel S. et al.* Congenital and hereditary causes of sudden cardiac death in young adults: diagnosis, differential diagnosis, and risk stratification. *Radiographics* 2013; 33: 7: 1977–2001.
67. *Distefano G., Sciacca P., Parisi M.G. et al.* Heart involvement in progressive spinal muscular atrophy. A review of the literature and case histories in childhood. *Pediatr Med Chir* 1994; 16: 2: 125–128.
68. *Goebel H.H., Fardeau M.* Familial desmin-related myopathies and cardiomyopathies—from myopathology to molecular and clinical genetics. 36th European Neuromuscular Center (ENMC)-Sponsored International Workshop 20–22 October, 1995, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1996; 6: 5: 383–388.
69. *Weidemann F., Sturk S., Liu D. et al.* Cardiomyopathy of Friedreich ataxia. *J Neurochem* 2013; 126: Suppl 1: 88–93.
70. *Isner J.M., Hawley R.J., Weintraub A.M., Engel W.K.* Cardiac findings in Charcot–Marie–Tooth disease. A prospective study of 68 patients. *Arch Intern Med* 1979; 139: 10: 1161–1165.

Поступила 13.01.14

Репродуктивное здоровье девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников*

Л.В. Адамян, Е.А. Богданова, Е.В. Сибирская, Т.М. Глыбина, М.Б. Гарунова

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; Измайловская детская городская клиническая больница, Москва

Reproductive health of girls with congenital adrenal hyperplasia

L.V. Adamyan, E.A. Bogdanova, E.V. Sibirskaia, T.M. Glybina, M.B. Garunova

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Izmailovo City Children's Clinical Hospital, Moscow

Врожденная гиперплазия коры надпочечников — группа наследственных заболеваний, связанных с рядом дефектов ферментных систем надпочечников, которые ведут к нарушению полового развития. Заболевания характеризуются триадой обязательных признаков: снижение продукции кортизола, высокое содержание адrenокортикотропного гормона в крови, двусторонняя гиперплазия коры надпочечников. В обзоре представлен анализ диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников, а также данные о дисфункции менструального цикла, ведущей к нарушению репродуктивного здоровья девочек.

Ключевые слова: дети, врожденная гиперплазия коры надпочечников, репродуктивное здоровье, 17-гидроксипрогестерон, адrenокортикотропный гормон.

Congenital adrenal hyperplasia is a group of inherited diseases associated with a variety of adrenal enzymatic defects leading to disorders of sex development. The diseases are characterized by a triad of essential characteristics: decreased cortisol production, high blood ACTH levels, and bilateral adrenal hyperplasia. The review analyzes the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia, as well as data on menstrual cycle dysfunction giving rise to impaired reproductive health in girls.

Key words: children, congenital adrenal hyperplasia, reproductive health, 17-hydroxyprogesterone, adrenocorticotropic hormone.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников — группа врожденных моногенных аутосомно-рецессивных заболеваний. Впервые заболевание было описано итальянским анатомом Luigi De Crecchio в 1865 г. [1]. Он описал пациента, зарегистрированного в мужском поле, который умер при явлениях рвоты и адинамии, при вскрытии у него были обнаружены внутренние женские органы. В 1886 г. J. Phillips описал случай псевдогермафродитизма у новорожденной девочки. Термин «адrenогенитальный синдром»,

* Представленная работа выполнена в рамках гранта президента РФ по государственной поддержке научных исследований молодых российских ученых — докторов наук (МД-853.2013.7).

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:43–47

Адрес для корреспонденции: Адамян Лейла Владимировна — акад. РАМН, проф., засл. деятель науки РФ, зам. директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, зав. кафедрой репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
Богданова Елена Александровна — д.м.н., проф. той же кафедры
Гарунова Машаллах Бухариновна — асп. той же кафедры
Сибирская Елена Викторовна — д.м.н., асс. той же кафедры, врач гинекологического отделения Измайловской детской городской клинической больницы Москвы

127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр 1

Глыбина Татьяна Михайловна — засл. врач Российской Федерации, зав. отделением гинекологии Измайловской детской городской клинической больницы Москвы

105077 Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 48

или врожденная гиперплазия коры надпочечников впервые ввел A. Gallais в 1912 г. [2].

В отечественной литературе о врожденной гиперплазии коры надпочечников сообщил О.В. Вершинский в 1924 г., описав 12 случаев [3]. В 50-х годах прошлого столетия было установлено, что заболевание является ферментопатией.

Частота носительства классической формы составляет 1:60. Доля сольтеряющей и вирилизирующей форм составляет 67 и 37% соответственно [4]. Частота встречаемости заболевания варьирует в этнических группах и географических зонах. Наиболее высокая частота наблюдается в географически изолированных популяциях. Так, у эскимосов Аляски она составляет 1:280 [5], в популяции французского острова Реюньон — 1:2100 [6], на Филиппинах — 1:7000 [4]. Neonatalный скрининг не имеет возможности точно определить частоту встречаемости неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, но считается, что стертая неклассическая форма в усредненном значении встречается с частотой 1:1000 в популяции белого населения земли [7, 8]. Так, частота встречаемости стертой формы у евреев-ашкенази составляет 1:27, в Испании — 1:53, в Югославии — 1:63, в Италии — 1:333, в гетерогенной популяции Нью-Йорка — 1:100. Таким образом, становится ясно, что неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников стоит в ряду самых

распространенных генетических нарушений, передающихся по аутосомно-рецессивному типу.

Заболевание разделяют на следующие формы: недостаточность 21-гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 11 β -гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы, недостаточность 17 α -гидроксилазы (с недостаточностью 17, 20-лиазы и без нее), недостаточность 20, 22-десмолаз (так называемая липоидная гиперплазия коры надпочечников) и недостаточность метилоксидазы 1-го и 2-го типов [9, 10].

Из перечисленных нарушений наиболее часто встречается недостаточность 21-гидроксилазы — до 95% всех ферментных дефектов, ведущих к врожденной гиперплазии коры надпочечников. Ген *CYP21A2*, кодирующий 21-гидроксилазу, расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3). Он локализован вблизи локуса HLA, кодирующего 4-й компонент системы комплемента, а именно C4A и C4B [11]. В большинстве случаев недостаточности 21-гидроксилазы выявлены мутации в гене *CYP21A2* [12].

В результате недостаточности 21-гидроксилазы блокируется конверсия 17-гидроксипрогестерона в 11-деоксикортизол, что приводит к снижению образования кортизола и накоплению предшественников кортизола — 17-гидроксипрогестерона, прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и прогестерона, которые в сетчатом слое коры надпочечников в высоких количествах конвертируются в надпочечниковые андрогены — дегидроэпиандростерон, d₄-андростендион и тестостерон. Клинически недостаточность 21-гидроксилазы протекает в двух основных формах: классической (вирильной и сольтерьяющей) и неклассической (менее выраженной, «взрослой») [13].

Отправным моментом диагностики дефицита 21-гидроксилазы служат клинические проявления заболевания. В первые недели жизни ребенка заподозрить заболевание позволяет наличие вирилизации наружных гениталий у девочек и развитие синдрома потери соли у детей обоих полов. До 30% девочек с тяжелыми проявлениями вирилизации наружных гениталий ошибочно регистрируют в мужском поле. Избежать диагностических ошибок позволяет проведение неонатального скрининга на дефицит 21-гидроксилазы. В основе скрининга лежит определение уровня 17-гидроксипрогестерона в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге. Первый пилотный проект неонатального скрининга был осуществлен на Аляске в популяции эскимосов, отличающейся высокой частотой данной патологии [14]. Этот метод был предложен S. Pang и соавт. в 1977 г. К 1991 г. программу неонатального скрининга внедрили 29 стран мира [15]. В России процедура скрининга новорожденных на дефицит 21-гидроксилазы внедрена с 2006 г. [16]. Доказана высокая эффективность скрининга, позво-

ляющего назначать глюко- и минералокортикоидную терапию детям с сольтерьяющей формой заболевания до развития сольтерьяющего криза.

Объединенным конгрессом Европейского общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса [12] был принят стандарт диагностики и лечения 21-гидроксилазной недостаточности (2002 г.). Предлагается комплексный подход и диагностика как можно на более раннем этапе развития вирилизации в случае классических форм. Самым последним трендом является пренатальная диагностика и последующее внутриутробное лечение плода [12].

Пренатальное лечение разработано для плодов женского пола с предполагаемой классической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников. Эффективность превентивного лечения очевидна, в подавляющем большинстве случаев успешно удается достигнуть снижения степени вирилизации наружных половых органов, а в 85% случаев — полностью устранить эти нежелательные проявления. Исходы лечения различаются в индивидуальных случаях, что, разумеется, вызвано индивидуальными особенностями метаболизма дексаметазона и чувствительности к андрогенам [17, 18].

Опции пренатального скрининга включают: генотипирование плода (путем взятия образцов ворсин хориона) и родителей, определение генетического пола у плода после проведения ПЦР-диагностики или кариотипирования, также возможно применение аллельспецифической ПЦР, микросателлитного анализа [13, 19]. При подозрении на нарушения стероидогенеза, а также при наличии семейного анамнеза можно начинать пренатальное лечение дексаметазоном в дозе около 20 мг/дл [20, 21]. Лечение следует начинать не позднее 9 нед после последней менструации. Важно проводить мониторинг состояния матери: оценивать суточные изменения артериального давления, прибавки массы, глюкозурии, метаболиты кортизола. Уровень кортизола в плазме, дегидроэпиандростерона, андростендиона должен определяться не реже, чем каждые 2 мес; после 15—20 нед гестации важно оценивать уровень плазменного эстрогена [12].

Каждый случай врожденного псевдогермафродитизма подразумевает комплексный мультидисциплинарный подход, включающий ряд обследований разными специалистами: педиатром, детским хирургом-урологом, генетиком. У новорожденной с вирилизацией необходимо определить уровень 17-гидроксипрогестерона, собрать семейный анамнез, осуществить кариотипирование (кариотип 46, XX при бисексуальном строении наружных половых органов является опорным моментом при диагностике), провести объективное обследование ребенка, оценить развитие внутренних половых органов с помощью ультразвука. В качестве скринингового

метода для новорожденных может быть применено исследование уровня 17-гидроксипрогестерона — это чувствительный метод для определения большинства генетических нарушений, ведущих к развитию врожденной гиперплазии коры надпочечников. Кровь у ребенка следует брать между 48-м и 72-м часом после рождения. Предварительный положительный результат скрининга должен быть подтвержден проведением повторного анализа 17-гидроксипрогестерона, определением стероидного профиля в моче девочки и генетическим анализом CYP21 [12].

В западном медицинском сообществе проводится ранняя диагностика классических форм врожденной гиперплазии коры надпочечников по указанным выше алгоритмам, для девочек-подростков рекомендуется постоянное наблюдение у детского гинеколога. Целью таких обследований является оценка эффективности проводимой терапии по срокам развития вторичных половых признаков [22], а также своевременное принятие решения о коррекции входа во влагалище хирургическими или терапевтическими методами [23].

Что касается неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, то она не сопровождается псевдогермафродитизмом и манифестирует часто в подростковом возрасте с внешними проявлениями гиперандрогенизма: акне, диффузная алопеция, а также нарушения менструального цикла или редко первичная аменорея. Для диагностики проводят определение в сыворотке базального или стимулированного уровня 17-гидроксипрогестерона; при неклассической форме врожденной гиперплазии коры надпочечников его базальные значения могут колебаться в широких пределах, поэтому стандартом диагностики принят стимулированный тест с адренкортикотропным гормоном [24, 25]. Для установления диагноза неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы) необходимо обнаружить повышение уровня 17-гидроксипрогестерона (либо базального, либо стимулированного) выше 10 нг/мл.

Часто бывает сложно отличить неклассическую стертую форму врожденной гиперплазии коры надпочечников от прочих причин гиперандрогенизма: синдрома поликистозных яичников, идиопатического гиперандрогенизма, идиопатического гирсутизма, гиперпролактинемии. Важным является комплексное обследование пациентки, использование радиологических методов визуализации, а для верификации диагноза неклассической формы — стимуляционный тест с адренкортикотропным гормоном с определением уровня 17-гидроксипрогестерона [26].

У подростков и женщин с врожденной гиперплазией коры надпочечников вследствие 21-гидроксилазной недостаточности менструальные циклы могут быть нерегулярными или даже отсутствовать [27—29].

G. Richards, и соавт. [27] предположили, что избыток надпочечниковых андрогенов является главной причиной менструальных нарушений при данном заболевании. I. Hughes, G. Read [30, 31] продемонстрировали, что менархе наступает у подростков с врожденной гиперплазией коры после того, как уровень андрогенов снижается под влиянием дексаметазоновой терапии. Однако авторы указывают на наличие группы пациенток, у которых персистируют менструальные нарушения в условиях нормального уровня андрогенов. R. Rosenfield и соавт. [32] первыми предположили, что при нормальном содержании андрогенов, повышение уровня продукции прогестерона надпочечниками также может вызывать менструальные нарушения у пациенток с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Другие исследователи также подтвердили это предположение.

Проводились длительные наблюдения показателей менструальной функции, овуляции у подростков и женщин с 21-гидроксилазной недостаточностью; наряду с этим оценивался уровень прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона в образцах слюны [33—35]. Измерение уровня 17-гидроксипрогестерона в слюне показало достоверность метода для осуществления мониторинга лечения пациентов с врожденной гиперплазией коры надпочечников [36]. Определение уровня прогестерона в слюне дает информацию об овуляции у пациенток [37, 38].

В первый месяц исследования у пациенток были обнаружены: увеличенный уровень прогестерона (примерно равнялся таковому в лютеиновую фазу цикла), повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона и нормальный уровень андростендиона [33]. Постепенное увеличение дозы глюкокортикоидов вело к постепенному снижению показателей прогестерона и 17-гидроксипрогестерона в слюне и последующему появлению менархе. Спустя 4 мес был обнаружен овуляторный спектр колебаний уровня прогестерона. Положительная корреляция между уровнем прогестерона и уровнем 17-гидроксипрогестерона до менархе причем более высокая, чем после менархе (в то время как корреляция между уровнем 17-гидроксипрогестерона и уровнем андростендиона осталась прежней), свидетельствует, что повышение уровня прогестерона до менархе имело надпочечниковый генез.

Работа R. Rosenfield, J. Auchus [32, 39] указывает на ненадежность мониторинга успешности восстановления менструальной функции только по содержанию андрогенов. Важную роль играет показатель прогестерона в формировании нормального уровня гормонов, участвующих в становлении менструации. У пациенток в данных исследованиях установление регулярных менструаций стало возможным только с подбором индивидуальной дозы кортикостероидов при заместительной терапии. В процессе подбора дозы у па-

циенток наблюдались нерегулярные месячные даже при нормальном уровне андрогенов. Но следует иметь в виду, что при отсутствии системной терапии ингибирование менструации наступает, главным образом, из-за высокого уровня андрогенов, хотя избыток андрогенов всегда сопровождается избытком прогестинов [40–42]. В то же время описаны исключительные случаи, когда избыточный уровень андрогенов не влиял на задержку менархе, но был выявлен высокий уровень метаболитов прегнантриола и 17-гидроксипрогестерона. Это косвенно подтверждает ведущую роль высокого уровня прогестина в нарушении нормальной динамики гормонов в менструальном цикле [40, 42]. Авторы указывают на большую сложность в обеспечении контроля уровня прогестина по сравнению с андрогенами. Нет сомнений, что высокие («вирилизующие») уровни андрогенов являются наиболее вероятными кандидатами на роль ингибитора овуляции в нелеченных случаях врожденной гиперплазии коры надпочечников, а также, что они вредоносно влияют на анатомию яичников [43, 44]. Однако нет сведений, что небольшое увеличение уровня андрогенов имеет существенное значение для нарушения выделения гонадотропинов и расстройства менструальной функции [42–47]. Роль эстрадиола в указанных гормональных нарушениях пока недостаточна ясна, однако маловероятно, что уровень надпочечниковых эстрогенов может быть повышен в условиях контролируемой андрогенемии [33, 41, 48].

На первый план выходит изучение уровня прогестинов в условиях аменореи при вирилизующей форме врожденной гиперплазии коры надпочечников. Прогестины в данном случае могут нарушать нормальную работу эстрогеновых рецепторов и/или ускорять метаболизм эстрогенов в органах-мишенях [29, 45, 49–51]. Поэтому важно исследовать механизмы чувствительности эстрогеновых рецепторов к своему лиганду. Это позволит изучить изменения метаболизма эстрогенов, получить новые данные об эстрогенизации тканей наружных половых органов в подростковом периоде, что может изменить подходы к хирургическому и терапевтическому ведению девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Не вызывает сомнений тот факт, что неуверенность в своей женской состоятельности может укрепиться у пациенток и на этапе формирования вторичных половых признаков, особенно при преждевременном и гетеросексуальном их появлении. Очевидно, что столь высокий процент менструальных дисфункций также отражается на качестве жизни больных и может затруднить процесс адаптации в женском поле. При врожденной гиперплазии коры надпочечников только тщательный контроль адекватности проводимой терапии способен предупредить развитие нарушений репродуктивной функции и обеспечить максимально полную адаптацию больных с кариотипом 46, XX в женском поле.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bongiovanni A.M., Root A.W.* The adrenogenital syndrome. *N Engl J Med* 1963; 268: 1283–1399.
2. *Gallais A.* Le syndrome genitosurrenal, etude anatomoclinique. Paris 1912; 224.
3. *Верещинский А.О.* Надпочечно-половой синдром с точки зрения хирургической патологии и терапии. *Вестн хир* 1923; 4: 3: 207–219. (*Vereshchynsky A.O.* Adrenal-sexual syndrome in terms of surgical pathology and therapy. *Vestn khir* 1923; 4: 3: 207–219.)
4. *Therrell B.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 1: 15–30.
5. *Pang S., Murphey W., Levine L.S. et al.* A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 3: 413–420.
6. *Pang S., Wallace M., Hofman L. et al.* Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 6: 866–874.
7. *Speiser P., Dupont B., Rubinstein P. et al.* High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 4: 650–667.
8. *Fitness J., Dixit N., Webster D. et al.* Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 3: 960–966.
9. *Cara J., Moshang T. Jr., Bongiovanni A.M. et al.* Elevated 17-hydroxyprogesterone and testosterone in a newborn with 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1985; 10: 618–621.
10. *Speiser P., Dupont J., Zhu D. et al.* Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992; 2: 584–595.
11. *Witchel S., Lee P.* Identification of heterozygotic carriers of 21-hydroxylase deficiency: sensitivity of ACTH stimulation tests. *Am J Med Genet* 1982; 4: 337–342.
12. *Clayton P., Miller W., Oberfield S.E. et al.* Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002; 4: 188–195.
13. *White P., Speiser P.* Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 3: 245–291.
14. *Pang S., Spence D.A., New M.I.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia with special reference to screening in Alaska. *Ann NY Acad Sci* 1985; 458: 90–102.
15. *Pang S.Y., Wallace M.A., Hofman L. et al.* Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 81:6:866–874.
16. *Карева М.А., Орлова Е.М.* Аденогенитальный синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Пробл эндокринологии* 2011; 1: 66–70. (*Kareva M.A., Orlova E.M.* Adrenogenital syndrome: past, present and future. *Probl jendokrinol* 2011; 1: 66–70.)

17. Forest M., Morel Y., David M. et al. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 7: 284–289.
18. New M., Carlson A., Obeid J. et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 12: 5651–5657.
19. Morel Y., Miller L. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Adv Hum Genet* 1991; 20: 1–68.
20. Partsch C., Sippell W., MacKenzie I.Z. et al. The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16–20 weeks gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 5: 969–974.
21. Kay H., Bird I., Coe C.L. et al. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Investig* 2000; 5: 269–278.
22. Alizai N., Thomas D., Lilford R.J. et al. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? *J Urol* 1999; 5: 1588–1591.
23. Elhalaby E., Abo Sikeena M. Delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2002; 5-6: 480–485.
24. Mullis P., Hindmarsh P., Brook C.G. et al. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1990; 1: 22–25.
25. Charmandari E., Lichtarowicz-Krynska E., Hindmarsh P.C. et al. Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. *Arch Dis Child* 2001; 1: 26–28.
26. Escobar-Morreale H., Sanchon R., San Millan J.L. et al. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 2: 527–533.
27. Richards G., Grumbach M., Kaplan S.L. et al. The effect of long acting glucocorticoids on menstrual abnormalities in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 6: 1208–1215.
28. Lonning, P., Jacobs S., Jones A.L. et al. The influence of CGS 16949A on peripheral aromatisation in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1991; 5: 789–793.
29. Speiser P., Azziz R., Baskin L.S. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 9: 4133–4160.
30. Hughes I., Read G. Menarche and subsequent ovarian function in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 1982; 2: 100–106.
31. Bachelot A., Chakhtoura Z., Samara-Boustani D. et al. Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010.
32. Rosenfield R., Bickel S., Razdan A.K. et al. Amenorrhea related to progestin excess in congenital adrenal hyperplasia. *Obstet Gynecol* 1980; 2: 208–215.
33. Stikkelbroeck N., Hermus A., Suliman H.M. et al. Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 4: 645–653.
34. Riad-Fahmy D., Read G., Walker R.F. et al. Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocr Rev* 1982; 4: 367–395.
35. Kemp T., Safaiean M., Miner S. et al. Oral Immunoglobulin Levels are Not a Good Surrogate for Cervical Immunoglobulin Levels. *Front Oncol* 2012; 2: 61.
36. Groschl M., Rauh M., Dorr H.G. et al. Cortisol and 17-hydroxyprogesterone kinetics in saliva after oral administration of hydrocortisone in children and young adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 3: 1200–1204.
37. Vuorento T., Huhtaniemi I. Daily levels of salivary progesterone during menstrual cycle in adolescent girls. *Fertil Steril* 1992; 4: 685–690.
38. Gray S., Ebe L., Feldman H.A. et al. Salivary progesterone levels before menarche: a prospective study of adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 7: 3507–3511.
39. Auchus J. Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 614107.
40. Klingensmith G., Garcia S., Jones H. et al. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility. *J Pediatr* 1977; 6: 996–1004.
41. Richards G., Grumbach M., Kaplan S.L. et al. The effect of long acting glucocorticoids on menstrual abnormalities in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 6: 1208–1215.
42. Lin-Su K., Harbison M., Lekarev O. et al. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 6: 1710–1717.
43. Korth-Schutz S., Virdis R., Saenger P. et al. Serum androgens as a continuing index of adequacy of treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 3: 452–458.
44. Kang M., Kim S., Lee Y.A. et al. Relationships of basal level of serum 17-hydroxyprogesterone with that of serum androstenedione and their stimulated responses to a low dose of ACTH in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Korean Med Sci* 2011; 11: 1454–1460.
45. Rosenfield R., Ehrlich E., Cleary R.E. et al. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 1: 92–98.
46. Rosenfield R., Fang V., Dupon C. et al. The effects of low doses of depot estradiol and testosterone in teenagers with ovarian failure and Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 4: 574–580.
47. Maffei L., Murata Y., Rochira V. et al. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 1: 61–70.
48. Rappaport R., Cornu G., Rover P. et al. Statural growth in congenital adrenal hyperplasia treated with hydrocortisone. *J Pediatr* 1968; 5: 760–766.
49. Helleday J., Siwers B., Ritzen E.M. et al. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 4: 933–936.
50. Holmes-Walker D., Conway G., Honour J.W. et al. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 1995; 3: 291–296.
51. Abd El Dayem S., Anwar G., Salama H. et al. Bone mineral density, bone turnover markers, lean mass, and fat mass in Egyptian children with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Med Sci* 2010; 1: 104–110.

Поступила 05.11.13

Роль метаболизма полиненасыщенных жирных кислот у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением

А.А. Глазырина, М.Ю. Щербакова, С.Н. Денисова, И.Е. Колтунов, Д.Ю. Овсянников

Морозовская детская городская клиническая больница; НИИ питания РАМН; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Российский университет дружбы народов, Москва

The role of polyunsaturated fatty acid metabolism in overweight and obese children and adolescents

A.A. Glazyrina, M.Yu. Shcherbakova, S.N. Denisova, I.E. Koltunov, D.Yu. Ovsyannikov

Morozov City Children's Clinical Hospital; Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

В настоящее время проблема ожирения широко обсуждается специалистами разного профиля. В литературе, посвященной данному вопросу, значительное место отводится изучению нарушений липидного обмена, занимающих ведущее место в генезе сердечно-сосудистых заболеваний у жителей большинства стран. Подчеркивается особая роль длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, являющихся основными функциональными компонентами фосфолипидов мембранных структур головного мозга, фоторецепторов сетчатки. Педиатры большое внимание уделяют питанию детей раннего возраста с подбором адаптированных молочных смесей для адекватного роста и развития ребенка. В то же время не рассматривается возможность коррекции соответствующими адаптированными молочными смесями связанных с ожирением проблем более старшего возраста. Однако разработка рекомендаций по питанию детей старшего возраста, страдающих ожирением и избыточной массой тела, должна проводиться не только с позиции оптимизации качественного и количественного состава пищевого рациона, обеспечивающего потребности растущего организма в настоящий момент, но и учитывать профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и других осложнений ожирения в будущем.

Ключевые слова: дети, ожирение, жирные кислоты.

The problem of obesity is currently being widely discussed by various specialists. The literature dealing with this problem places a considerable emphasis on investigations of lipid metabolism disorders that occupy a prominent place in the genesis of cardiovascular diseases in the populations of most countries. The special role of long chain polyunsaturated fatty acids that are major functional components of brain membrane structure phospholipids, retinal photoreceptors is emphasized. Pediatricians pay great attention to the nutrition of infants, by adjusting adapted milk-based formulas for their adequate growth and development. At the same time, no consideration is given to the possibility of correcting obesity-associated problems with appropriate adapted milk-based formulas in older infants. However, dietary recommendations for older infants with obesity and overweight should be developed not only in the context of optimization of a qualitative and quantitative diet that ensures the needs of the growing organism at the present moment, but should take into account the prevention of cardiovascular diseases and other complications of obesity in the future.

Key words: children, obesity, fatty acids.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:48–53

Адрес для корреспонденции: Глазырина Анастасия Александровна — зав. отделением кардиоревматологии и пульмонологии Морозовской детской городской клинической больницы г. Москвы

Колтунов Игорь Ефимович — д.м.н., проф., гл. врач той же больницы
141049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д.1\9.

Щербакова Марина Юрьевна — д.м.н., проф., зав. научно-консультативным отделением с педиатрической группой НИИ Питания РАМН
115446 Москва, Каширское шоссе, д. 21

Денисова Светлана Николаевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-педиатр Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы
123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29.

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д.м.н., проф., зав. кафедры педиатрии медицинского факультета Российского университета дружбы народов
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

В настоящее время проблема ожирения широко обсуждается среди специалистов разного профиля. Взрослое население, страдающее ожирением, составляет примерно четверть всего населения планеты, а среди детей ожирение, по данным разных авторов, достигает 15% [1]. Ожирение является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, заболеваний опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, нервной, эндокринной систем и психических расстройств. К основным причинам ожирения относятся генетические и гормональные факторы, однако все больший вклад в распространение ожирения вносят социальные факторы, такие как образ жизни ребенка, гиподинамия и нерациональное питание [2].

К сожалению, ожирение и его последствия не являются проблемой одного специалиста и требу-

ют комплексного обследования и лечения, порой, в условиях стационара. Отмечено, что у детей до 2 лет с ожирением или избыточной массой тела наблюдается более высокий уровень респираторной заболеваемости и снижение навыков двигательной активности [3].

Часто ожирение в детском возрасте ассоциировано и с ранним формированием артериальной гипертензии. По данным кардиологических исследований, около 60% детей в возрасте от 5 до 10 лет, страдающих ожирением, уже имеют один или несколько факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний — артериальную гипертензию, гиперлипидемию или гиперинсулинемию [4]. Инсулинорезистентность в сочетании с гиперинсулинемией имеет существенное значение в формировании артериальной гипертензии при ожирении [5]. Кроме того, ожирение у детей значительно повышает вероятность развития проблем со здоровьем во взрослом возрасте, увеличивается риск формирования сахарного диабета, ишемической болезни сердца и гипертонии [6]. В литературе, посвященной проблеме ожирения, большое внимание уделяется обсуждению нарушений липидного обмена, занимающих ведущее место в генезе сердечно-сосудистых заболеваний у жителей большинства экономически развитых стран [7].

Липиды делятся на простые и сложные. В свою очередь, простые липиды можно разделить на нейтральные жиры и воски, являющиеся эфирами жирных, высших жирных кислот и спиртов, и сложные эфиры. Сложные липиды включают в себя комплексы жирных кислот с различными соединениями и входят в структуры биологических мембран [8]. Жирные кислоты являются биологически активными молекулами, которые классифицируются на насыщенные, мононенасыщенные, полиненасыщенные.

Насыщенные жирные кислоты имеют только одинарные связи между атомами углерода. К ним относятся масляная, капроновая, каприловая, пеларгоновая, каприновая, лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, маргаринавая, стеариновая, арахидиновая, бегеновая, лигноцеринавая, церотиновая и монтановая кислоты. Соли и эфиры масляной кислоты являются бутиратами, в свою очередь эфиры применяются при производстве душистых веществ. Эфиры капроновой кислоты содержатся в различных животных жирах и участвуют в процессах брожения. Каприловая кислота содержится в виде глицерида в коровьем молоке, кокосовом жире, лимбургском сыре и сивушном масле. Пеларгоновая кислота встречается в сивушном масле кормовой свеклы и картофеля, прогорклых жирах и используется в производстве полиэфирных и душистых веществ. Каприновая, лауриновая, миристиновая, маргаринавая, арахидиновая, церотиновая кислоты содержатся в коровьем, кокосовом, пальмовом и некоторых дру-

гих маслах, пчелином воске, орехах. Пальмитиновая кислота, самая распространенная среди насыщенных жирных кислот, входит в состав большинства животных жиров, растительных масел, восков и является конечным продуктом синтеза жирных кислот из ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА). Стеариновая кислота также является распространенной жирной кислотой, входит в виде глицеридов в состав липидов, выполняющих функцию энергетического депо, и применяется в производстве мыла и других веществ [9].

Мононенасыщенные жирные кислоты содержат одну двойную связь между атомами углерода. Представителями этого класса жирных кислот являются акриловая, метакриловая, котоновая, винилуксусная, лауроолеиновая, миристоолеиновая, пальмитоолеиновая, петроселиновая, олеиновая, эландаиновая, *цис*-, *транс*-вакценовая, гадолеиновая, гондоиновая, эруковая и нервоновая кислоты. Акриловая кислота образует соли, ангидриды, сложные эфиры и амиды, является взрывоопасным веществом и широко используется в промышленности. При контакте с кожей раздражает кожные покровы и слизистые оболочки, может вызывать ожог роговицы и отек легких. Метакриловая кислота широко применяется в пищевой промышленности для синтеза сложных эфиров. Олеиновая кислота содержится в животных и растительных жирах в виде сложных эфиров — глицеридов и широко применяется в промышленности. Элаидиновая кислота является трансизомером олеиновой кислоты и крайне редко встречается в природе. Эруковая кислота содержится в рапсе, горчице и сурепке в виде триглицерида. В организме человека она не утилизируется из-за отсутствия соответствующих ферментных систем, но, накапливаясь в клетках, замедляет рост и наступление репродуктивной зрелости организма, вызывает нарушения в сердечно-сосудистой системе (инфильтрация миокарда) и может быть причиной цирроза печени. В чистом виде данная кислота применения не имеет [10].

Полиненасыщенные жирные кислоты имеют две и более двойные связи, располагающиеся, как правило, через CH_2 -группу. По расположению первой двойной связи относительно метильной группы в молекуле эти кислоты делятся на омега-6 и омега-3. Полиненасыщенные жирные кислоты в организме человека не синтезируются и встречаются в ковалентно связанной форме в составе липидов различных классов: триглицеридов, фосфоглицеридов, кардиолипина, сфинголипидов, эфиров стерола и жирных кислот. Однако омега-6-ненасыщенную арахидоновую кислоту организм человека может самостоятельно синтезировать из незаменимой омега-6-ненасыщенной линолевой жирной кислоты [11].

Родоначальной кислотой семейства омега-3 полиненасыщенных жирных кислот является альфа-линоленовая кислота, а родоначальной кислотой се-

мейства омега-6 — линолевая кислота [12]. Наиболее важными омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами являются альфа-линоленовая, эйкозопентаеновая и докозагексаеновая кислоты. В организме человека могут образовываться длинноцепочечные эйкозопентаеновая и докозагексаеновая кислоты из более короткоцепочечной альфа-линоленовой. К наиболее важным кислотам семейства омега-6 относятся линолевая, конъюгированная линоленовая и арахидоновая кислоты.

Основными источниками омега-3 жиров являются рыба и растительные масла. Остальные источники — орехи, яичный желток, некоторые фрукты, домашняя птица, мясо. Наиболее богаты арахидоновой кислотой рапсовое и соевое масла, а также масло из семян льна. Омега-3 кислоты содержатся в морских продуктах (см. таблицу). Омега-6 жирные кислоты содержатся в тех же продуктах, что и омега-3, — это жирная морская рыба и растительные масла, в том числе масло энотеры (примулы вечерней), бурачника (огуречника) и семян чёрной смородины, а также в яйцах и субпродуктах.

Современные данные литературы указывают на особую роль длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, которые являются основными функциональными компонентами фосфолипидов головного мозга, фоторецепторов сетчатки, от них зависит развитие мембранных структур [13].

К основным эффектам полиненасыщенных жирных кислот семейства омега-3 относятся иммуностимулирующее действие [14]; укрепление нервной системы, сердца и сосудов; успокаивающее действие и повышение степени элиминации триглицеридов, в высоких концентрациях они проявляют противоопухолевое действие [15]. А при повышении их уровня относительно уровня омега-6 кислот снижается риск развития рака молочной железы и ректального рака [16].

К действию омега-6 жирных кислот относится усиление эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, профилактика и лечение аллергических реакций, улучшение ферментативных реакций желудочно-кишечного тракта и снижение проявления синдрома хронической усталости [17].

Из линолевой кислоты образуются простагландины 1-й и 2-й серий, а из альфа-линолевой кислоты — простагландины 3-й серии. Кроме того, жирные кислоты входят в состав фосфолипидных мембран и в наибольшем количестве представлены в тканях головного мозга и периферической нервной системы, тогда как докозагексаеновая кислота в наибольшем количестве содержится в сетчатке глаза [18].

Значительный интерес представляют работы по изучению эффектов обогащения рациона детей с бронхиальной астмой омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. Показано, что повышение уровня эйкозопентаеновой и докозагексаеновой кислот приводит к снижению образования провоспалительных лейкотриенов 4-й серии и увеличению содержания противовоспалительных лейкотриенов 5-й серии, повышая таким образом антиоксидантную активность крови и активность процессов перекисного окисления липидов в клетках [19]. Кроме того, эйкозопентаеновая и докозагексаеновая кислоты дают гиполлипидемический эффект и предотвращают развитие ожирения и формирования резистентности к инсулину. Показано, что увеличение количества жирных кислот семейства омега-3 в рационе пациентов приводит к снижению уровня холестерина за счет уменьшения содержания липопротеинов низкой плотности [20].

При обобщении опыта лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки обращает на себя внимание, что лечебный эффект омега-3 жирных кислот определяется ускорением регенерации и повышением репаративных процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны [21].

В литературе имеются указания, что включение в диету жиров морских рыб — источников омега-3 полиненасыщенных жирных кислот обеспечивает стойкий гипотензивный эффект [22—24]. В основе этого эффекта лежит улучшение функции эндотелиальных клеток [25]. Применение длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сахарном диабете 2-го типа демонстрирует стойкий кардиопротективный эффект в виде уменьшения частоты

Таблица. Содержание омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в морских продуктах

Вид продукта	Содержание омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (на 100 г продукта), г
Скумбрия	1,8—5,3
Сельдь	1,2—3,1
Лосось	1,0—1,4
Тунец	0,5—1,6
Форель	0,5—1,6
Палтус	0,4—0,9
Креветки	0,2—0,5
Треска	0,2—0,3

сердечной смерти, снижения уровня триглицеридов, повышения содержания холестерина липопротеидов высокой плотности, уменьшения проявлений эндотелиальной дисфункции, агрегации тромбоцитов, что приводит к снижению артериального давления, при этом не наблюдается ухудшения углеводных показателей [26].

Интересные данные, подтверждающие противовоспалительный эффект длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, были получены в эксперименте на лабораторных мышах с алиментарно-зависимым ожирением [27]. В исследовании, проведенном у больных ожирением, не имеющих диабета, было показано, что на фоне применения этих жирных кислот отмечается снижение признаков системной воспалительной реакции за счет уменьшения экспрессии провоспалительных генов в подкожной жировой ткани и увеличения содержания противовоспалительных эйкозаноидов в подкожном и висцеральном жире [28].

Доказано участие омега-6 полиненасыщенных жирных кислот в регуляции метаболических процессов при неалкогольной жировой болезни печени. Применение указанных соединений не сопровождается снижением индекса массы тела, но достоверно снижает количество жира в печени, способствует нормализации липидных параметров [29].

Исследования эффективности полиненасыщенных жирных кислот, проведенные на животных, выявили, что их использование при лечении ожирения более эффективно у молодых животных, чем у взрослых [30].

Анализ большинства исследований, проводившихся с участием взрослых пациентов, показал, что увеличение употребления полиненасыщенных жирных кислот с 0,3 до 3,0 г/день ускоряет потерю массы тела и оказывает положительное влияние на состояние человека [31]. Механизм, посредством которого увеличение потребления полиненасыщенных жирных кислот может улучшить индекс массы тела и общее состояние организма человека, основан, наиболее вероятно, на изменении экспрессии генов, отвечающих за обмен веществ. Считается, что под влиянием полиненасыщенных жирных кислот значительно повышается уровень окисления жиров в жировой ткани печени, сердца, кишечника, скелетной мускулатуре, а также уменьшается отложение жиров.

Недостаток омега-3 жиров может проявляться отклонениями в развитии нервной системы, нарушением зрения и развитием периферической нейропатии.

Арахидоновая кислота, содержащаяся в крови и мышечной ткани, является важнейшей полиненасыщенной жирной кислотой, изменение концентрации которой часто ассоциировано с развитием резистентности к инсулину при ожирении [32]. Переизбыток

в тканях арахидоновой кислоты приводит к усилению воспалительных процессов и повышает склонность к некоторым заболеваниям: коронарной недостаточности, инсульту, нарушению развития сетчатки и мозга, аутоиммунным заболеваниям, болезни Крона, раку молочной железы, толстой кишки и предстательной железы, повышению артериального давления, развитию ревматоидного артрита, сахарному диабету 2-го типа, болезни почек, экземе, депрессии, шизофрении [33]. Многие ученые отмечают, что высокая концентрация конъюгированной линолевой кислоты приводит к существенному уменьшению жировой массы тела, преимущественно у мужчин; усиливает рост мышечной массы, особенно при регулярных физических нагрузках; повышает устойчивость организма к злокачественным новообразованиям, в том числе к раку предстательной железы, прямой кишки, молочной железы; обладает выраженными противовоспалительными свойствами [34].

Таким образом, для поддержания оптимального здоровья человека необходим баланс омега-3 и омега-6 жиров в организме. Показано, например, что значительное преобладание в диете норвежских эскимосов омега-3 жиров приводит к склонности к кровотечениям [35]. При недостаточном поступлении омега-6 жиров возникает сухость кожи, ее утолщение и шелушение, а также происходит нарушение роста. Также могут отмечаться экземоподобные высыпания на коже, выпадение волос, дегенерация печени, почек, частые инфекции, плохое заживление ран, бесплодие [36].

Лечение и профилактика ожирения и его осложнений требуют комплексного подхода, в частности, коррекции питания. Диетотерапия при необходимости может быть дополнена методами медикаментозного и (или) хирургического лечения ожирения [37].

В последние годы большое внимание педиатры уделяют питанию детей раннего возраста в виде подбора адаптированных молочных смесей для адекватного роста и развития ребенка. В настоящее время показано, что адаптированные молочные смеси, обогащенные длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, оказывают позитивное влияние на физическое развитие доношенных детей первых 4 мес жизни, не увеличивая частоту аллергических реакций, улучшают остроту зрения, когнитивные функции ребенка, которые соответствуют таковым у детей, находящихся на естественном вскармливании. Применение указанных смесей стимулирует развитие зрения и слуха, моторных и эмоционально-волевых функций у детей [38]. Однако проблемы более старшего возраста, связанные с ожирением, не рассматриваются для возможной коррекции соответствующими адаптированными молочными смесями. В связи с вышеизложенным разработка рекомендаций по питанию детей старшего возраста,

страдающих ожирением и избыточной массой тела, должна проводиться не только с позиции оптимизации качественного и количественного составов пищевого рациона, обеспечивающего потребности

растущего организма в настоящий момент, но и учитывать профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и других осложнений ожирения в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения 2013; 91: 549–550. doi:http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.020813. (Bulletin of the World Organization of healthcare 2013; 91: 549-550. doi:http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.020813.)
2. Щербакoвa М.Ю., Порядина Г.И., Ковалева Е.А. Ожирение у детей — данные амбулаторного обследования. Лечащий врач 2010; 9: 80–84. (Shcherbakova M.Y., Porjadina G.I., Kovaleva E.A. Obesity in children — data outpatient department. Lechashhij vrach 2010; 9: 80–84.)
3. Shibli R., Rubin L., Akons H. et al. Morbidity of overweight (>85th percentile) in the first 2 years of life. Pediatrics 2008; 122: 267–272.
4. Картелишев А.В. Вопросы ранней диагностики предрасположенности детей к конституционально-экзогенному ожирению. Педиатрия 2006; 4: 7–11. (Kartelishv A.V. Issues of early diagnosis of predisposition to children constitutional — exogenous obesity. Pediatrija 2006; 4: 7–11.)
5. Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова Л.Н. И др. Ожирение у подростков. Лечащий врач 2006; 2: 50-54. (Sorvacheva T.N., Peterkova V.A., Titova L.N. Et al. Obesity in adolescents. Lechashhij vrach 2006; 2: 50–54.)
6. Redesell S., Atkinson P., Nathan D. et al. Preventing of childhood obesity during infancy in UK primary care: a mixed-methods study of HCP's knowledge, beliefs and practice. BMC Family Practice. 2011; 12: 54–79.
7. Быстрова А.А., Рюмина И.А., Степанова В.Л. Особенности липидного спектра крови у больных сахарным диабетом типа 2. Тезисы Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардиологии» (5–6 июня 2008 г., Томск). Томск, 2008; 109. (Bystrova A.A., Rjumina I.A., Stepanova V.L. Features lipid profile in patients with type 2 diabetes. Tezisy Mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii «Actual problems of cardiology» (5–6 ijunja 2008 g., Tomsk). Tomsk, 2008; 109.)
8. Нечаев А.П. Органическая химия. М: Высшая школа 1988; 319. (Nechaev A.P. Organic chemistry. Moscow: Vysshaja shkola 1988; 319.)
9. Локтев С.М. Высшие жирные кислоты. М: Наука 1964; 3–17; 56–98. (Loktev S.M. Higher fatty acids. Moscow: Nauka 1964; 3–17: 56–98.)
10. Flachs P., Rossmel M., Bryhn M., Kopecky J. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. Clin Sci (Lond) 2009; 116: 1: 1–16.



БИБИКОЛЬ
детское и диетическое питание

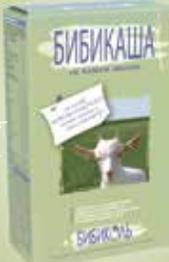
смеси НЭННИ®

На основе козьего молока фермерских хозяйств Новой Зеландии



БИБИКАША®

На основе НОВОЗЕЛАНДСКОГО козьего молока и смеси НЭННИ®



МОЛОЧНЫЕ СМЕСИ НЭННИ- ЭТО ПОЛНОСТЬЮ АДАПТИРОВАННЫЕ КАЗЕИНОВЫЕ ФОРМУЛЫ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНОГО КОЗЬЕГО МОЛОКА

- Без добавления молочной сыворотки
- Прошли 12- летние мультицентровые исследования в России
- Безопасность и эффективность смесей на основе новозеландского козьего молока для питания детей доказана 6- летними клиническими исследованиями и признана в Европе (Заключение EFSA 2012; 10(3): 2603)

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Здоровым детям при невозможности грудного вскармливания
- Для профилактики непереносимости белков коровьего молока и риска развития пищевой аллергии у детей
- Детям с непереносимостью белков коровьего молока
- Детям с недостаточным набором веса
- Детям с функциональными нарушениями пищеварения при отсутствии лактазной недостаточности
- Детям со склонностью к запорам *
- Детям с неустойчивым стулом**

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Лактазная недостаточность
- Аллергия и/или сенсибилизация к козьему молоку

*- только НЭННИ 1 с пребиотиками, НЭННИ 2 с пребиотиками, НЭННИ 3
**- только НЭННИ классика и НЭННИ 3

БИБИКАШИ

- Обеспечивают ребенка важными питательными веществами
- Формируют привычку к здоровому питанию
- Укрепляют иммунитет
- Помогают ребенку набирать вес в соответствии с возрастными нормами
- Снижают риск развития аллергии при введении прикорма
- Подходят для детей с непереносимостью белков коровьего молока

КАЖДАЯ БИБИКАША ПОЛЕЗНА ПО-СВОЕМУ

- **Гречневая БИБИКАША** содержит белок с высокой биологической ценностью, богата железом, медью, фосфором, витаминами группы В, селеном, пищевыми волокнами. Сложные углеводы гречневой крупы медленно усваиваются и обеспечивают организму ребенка длительное поступление энергии. Для здоровых детей и детей с непереносимостью белков коровьего молока. Для детей со склонностью к запорам.
- **Овсяная БИБИКАША** наиболее богата пищевыми волокнами, кальцием, марганцем, линолевой кислотой. Крупа содержит белок с высокой биологической ценностью, витамины группы В, витамин Е. Обладает обволакивающим и противовоспалительным действием на желудочно-кишечный тракт. Для здоровых детей, и детей с непереносимостью белков коровьего молока. Для детей со склонностью к запорам.
- **Рисовая БИБИКАША** богата незаменимыми аминокислотами. Клетчатки в рисовой каше немного, поэтому она не раздражает желудочно-кишечный тракт. Также рисовая каша обладает способностью впитывать и выводить из кишечника вредные для организма вещества. Для здоровых детей и детей с непереносимостью коровьего молока. Для детей со склонностью к диарее. Рисовая каша может быть рекомендована после перенесенной кишечной инфекции.

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. При невозможности или недостаточности грудного вскармливания, перед применением смеси посоветуйтесь с врачом. Дети, склонные к острому аллергическим реакциям, должны получать любые молочные смеси под наблюдением врача. БИБИКАША на основе козьего молока и смеси НЭННИ рекомендована к употреблению: овсяная каша с 5 месяцев, гречневая каша с 4 месяцев, рисовая каша с 4 месяцев. Реклама. Товар сертифицирован.

11. Конь И.Я., Шилина Н.М., Вольфсон С.Б., и др. Использование полиненасыщенных жирных кислот в питании здоровых детей. *Лечащий врач* 2006; 1: 42—47. (Kon' I.Ja., Shilina N.M., Vol'fson S.B. et al. Use of polyunsaturated fatty acids in the diet of healthy children. *Lechashhij vrach* 2006; 1: 42—47.)
12. Voss A., Reinhart M., Sankarappa S. et al. The metabolism of 7, 10, 13, 16, 19-docosapentaenoic acid to 4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of 4-desaturase. *J Biol Chem* 1991; 266: 19995—20000.
13. Farquhason J., Cockburn F., Patric W.A. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *The Lancet* 1992; 340: 810—813.
14. Шамшева Д.С., Лаврова Т.Е. Иммунотропная роль длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот: возможности нутритивной поддержки. *Педиатрия* 2013; 2: 92—99. (Shamsheva D.S., Lavrova T.E. Immunotropic role of long chain polyunsaturated fatty acids: possible nutritional support. *Pediatrija* 2013; 2: 92—99.)
15. Fauser J.K., Prisciandaro L.D., Cummins A.G., et al. Fatty acids as potential adjunctive colorectal chemotherapeutic agents. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 8: 724—731.
16. Al-Taan O., Stephenson J.A., Spencer L. et al. Changes in plasma and erythrocyte omega-6 and omega-3 fatty acids in response to intravenous supply of omega-3 fatty acids in patients with hepatic colorectal metastases. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 64. doi: 10.1186/1476-511X-12-64.
17. Kuapers R.S., De Graaf D.G., Luxwolda M.F. et al. Saturated fat, carbohydrates and cardiovascular disease. *Neth J Med* 2011; 69: 9: 372—378.
18. Decsi T., Kennedy K. Sex-specific differences in essential fatty acid metabolism. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 6 Suppl: 1914S—1919S.
19. Комарова О.Н., Шилина Н.М., Погومий Н.Н. и др. Роль лейкотриенов 4 и 5 в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия* 2006; 1: 85: 5: 35-42. (Komarova O.N., Shilina N.M., Pogomij N.N. et al. The role of leukotrienes 4 and 5 in the pathogenesis of asthma in children. *Pediatrija* 2006; 1: 85: 5: 35—42.)
20. Saini-Chohan H.K., Mitchell R.W., Vaz F.M. et al. Delineating the role of alterations in lipid metabolism to the pathogenesis of inherited skeletal and cardiac muscle disorders: Thematic Review Series: Genetics of Human Lipid Diseases. *J Lipid Res* 2012; 53: 1: 4—27.
21. Губанова Е.В. Эффективность применения омега-3 жирных кислот и растительно-витаминного комплекса "Марина" при хронической гастроэнтерологической патологии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004; 24. (Gubanova E.V. Efficacy of omega-3 fatty acids and plant-vitamin complex "Marina" in chronic gastroenterological diseases in children: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2004; 24)
22. Harris W.S., Connor W.E., Illingworth D.R. et al. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990; 31: 9: 1549—1558.
23. Appel L.J., Miller E.R. 3rd, Seidler A.J. et al. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153: 12: 1429-1438.
24. Morris M.C., Taylor J.O., Stampfer M.J. et al. The effect of fish oil on blood pressure in mild hypertensive subjects: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 1: 59—64.
25. Abeywardena M.Y., Patten G.S. Role of ω 3 long-chain polyunsaturated fatty acids in reducing cardio-metabolic risk factors. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2011; 11: 3: 232—246.
26. Nettleton J.A., Katz R. ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *Am Diet Assoc* 2005; 105: 3: 428-440.
27. Ludwig T., Worsch S., Heikenwalder M. et al. Metabolic and immunomodulatory effects of n-3 fatty acids are different in mesenteric and epididymal adipose tissue of diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E1140—E1156.
28. Itariu B.K., Zeyda M., Hochbrugger E.E. et al. Long-chain ω -3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: 11: E1140—1156.
29. Bjermo H., Iggman D., Kullberg J. et al. Effects of ω -6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 5: 1137—1149.
30. Corl B.A., Mathews Oliver S.A., Lin X. et al. Conjugated linoleic acid reduces body fat accretion and lipogenic gene expression in neonatal pigs fed low- or high -fat formulas. *J Nutr* 2008; 138: 3: 449—454.
31. Kennedy M.J., Jellerson K.D., Snow M.Z. et al. Challenges in the pharmacologic management of obesity and secondary dyslipidemia in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 5: 335—342.
32. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Consilium medical* 2003; 5: 9: 23—29. (Butrova S.A. From the obesity epidemic of diabetes. *Consilium medical* 2003; 5: 9: 23—29.)
33. Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. Глюкофаж — настоящее и будущее в фармакотерапии метаболического синдрома. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии 2007; 3: 12—17. (Birjukova E.V., Markina N.V. Glucophage - present and future pharmacotherapy of metabolic syndrome. *Jeftektivnaja farmakoterapija v jendokrinologii* 2007; 3: 12—17.)
34. Il Lee S., Shureiqi I. 15-Lipoxygenase-1 as a tumor suppressor gene in colon cancer: is the verdict in? *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 3—4: 481—491.
35. Tchernof A., Després J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93: 1: 359—404.
36. Scattolin M.A., Lin J., Peruchi M.M. et al. Neurocutaneous melanosis: follow-up and literature review. *J Neuroradiol* 2011; 38: 5: 313—318.
37. Рунихин А.Ю. Современные подходы к лечению ожирения. *Лечащий врач* 2006; 2: 20—23. (Runihin A.Ju. Modern approaches to the treatment of obesity. *Lechashhij vrach* 2006; 2: 20—23.)
38. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот. *Вопр дет диетол* 2004; 2: 6: 25—30. (Shilina N.M., Kon' I.Ja. Modern ideas about the physiological and metabolic functions of polyunsaturated fatty acids. *Voprosy detskoj dietologii* 2004; 2: 6: 25—30.)

Поступила 07.02.14

Уровень глюкозы в пуповинной крови у доношенных новорожденных

А.Л. Карпова, М.В. Нароган, А.В. Мостовой, О.М. Мирошниченко, Ю.Н. Некипелова, Н.Ю. Карпов

Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва; Областной клинический родильный дом, Великий Новгород

Umbilical cord blood glucose levels in full-term newborns

A.L. Karpova, M.V. Narogan, A.V. Mostovoy, O.M. Miroshnichenko, Yu.N. Nekipelova, N.Yu. Karpov

Saint Petersburg Pediatric Medical University; V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow; Regional Clinical Maternity Hospital, Veliky Novgorod

Цель исследования — определение уровня глюкозы в пуповинной венозной крови у доношенных новорожденных и его зависимости от способа родоразрешения. В исследование включены 102 здоровых доношенных новорожденных, из них 33 — родились путем кесарева сечения, 69 — естественным путем. Уровень глюкозы в сыворотке пуповинной крови определялся глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Сапфир 400». Средние значения уровня глюкозы в сыворотке пуповинной крови у здоровых доношенных новорожденных детей составили $4,29 \pm 0,88$ ммоль/л (минимальный уровень — 2,9 ммоль/л, максимальный — 5,9 ммоль/л). Установлено, что концентрация глюкозы в пуповинной крови детей, родившихся путем кесарева сечения, была достоверно ниже, чем у детей, родившихся естественным путем, — $3,84 \pm 0,71$ ммоль/л против $4,51 \pm 0,87$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Абдоминальное родоразрешение, по-видимому, можно рассматривать как фактор риска развития гипогликемии у новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные, пуповинная кровь, глюкоза, абдоминальное родоразрешение.

The purpose of the investigation was to determine the umbilical cord venous blood level of glucose in full-term newborns and its relationship to the mode of delivery. The investigation included 102 full-term newborn infants, including 33 and 69 babies born via cesarean and vaginal delivery, respectively. Umbilical cord serum glucose levels were determined by the glucose oxidase test using a Sapphire-400 biochemical analyzer. In healthy full-term newborns, the mean umbilical cord blood glucose levels were $4,29 \pm 0,88$ mmol/l (minimum, 2,9 mmol/l and maximum, 5,9 mmol/l). In the babies born via cesarean delivery, the umbilical cord blood concentration of glucose was ascertained to be significantly lower than in those born vaginally ($3,84 \pm 0,71$ mmol/l versus $4,51 \pm 0,87$ mmol/l; $p < 0,0001$). Abdominal delivery can be apparently considered to be a risk factor for hypoglycemia in neonatal infants.

Key words: newborns, umbilical cord blood, glucose, abdominal delivery.

Гипогликемия является одной из наиболее часто встречающихся метаболических проблем у новорожденных детей. Известно, что уровень глюкозы в крови в раннем неонатальном периоде оказывает существенное влияние на состояние ребенка в дальнейшем [1–3]. По данным F. H. Osier и соавт., смерт-

ность от различных причин среди новорожденных, у которых регистрируется гипогликемия, в 2,5 раза превышает таковую в группе детей с нормогликемией [4]. Симптоматическая гипогликемия ассоциируется с различными вариантами повреждений центральной нервной системы, которые ухудшают прогноз нервно-психического развития ребенка [5].

Среди основных факторов риска развития гипогликемии описываются такие, как сниженные запасы гликогена, повышение уровня циркулирующего инсулина, прием матерью ряда лекарственных средств, введение ребенку недостаточного количества глюкозы и др. [6, 7]. Влияние способа родоразрешения на уровень глюкозы в пуповинной крови при рождении изучено недостаточно. До настоящего времени не существует единого, унифицированного стандарта, позволяющего определить границы эугликемии у новорожденных [8].

Цель исследования — определить уровень глюкозы в пуповинной венозной крови у доношенных новорожденных и его зависимость от способа родоразрешения.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:54–56

Адрес для корреспонденции: Карпова Анна Львовна — к.м.н., доц. каф. неонатологии и неонатальной реаниматологии Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета.

Мостовой Алексей Валерьевич — к.м.н., зав. той же каф.

Карпов Николай Юрьевич — зав. отделением гинекологии того же учреждения

194000 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Нароган Марина Викторовна — д.м.н., в.н.с. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

117997 Москва, ул. Опарина, д. 4

Мирошниченко Ольга Михайловна — к.м.н., врач-неонатолог отделения новорожденных Областного клинического родильного дома

173020 Великий Новгород, ул. Державина, д. 1.

Некипелова Юлия Николаевна — зав. тем же отделением

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование были включены 102 здоровых доношенных новорожденных, родившихся в Областном клиническом родильном доме Великого Новгорода с 01.11.2012 г. по 31.12.2012 г. Критериями отбора были: срок гестации на момент родоразрешения не менее 37 нед и не более 40 нед, масса тела при рождении не менее 2700 г и не более 4000 г, длина тела при рождении не менее 48 см и не более 54 см, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни не менее 7 баллов, на 5-й жизни — не менее 8 баллов, благополучное течение раннего неонатального периода и отсутствие какой-либо перинатальной патологии. Из исследования исключались дети, родившиеся от матерей с сахарным диабетом. В зависимости от способа родоразрешения были выделены две группы новорожденных: 1-я группа — плановое оперативное родоразрешение путем кесарева сечения (33 ребенка), 2-я группа — родоразрешение естественным путем (69 детей). У всех детей определяли уровень глюкозы в сыворотке пуповинной крови глюкозооксидазным методом при помощи биохимического анализатора «Сапфир 400».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ. Вычисляли среднее значение показателя и стандартное отклонение ($M \pm m$). Для сравнения средних значений применялся непарный *t*-критерий Стьюдента. Сравнение непараметрических данных выполнялось с использованием точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных показал, что средний возраст матерей в настоящем исследовании составлял $27,9 \pm 5,8$ года, почти каждая третья женщина (26,5%) страдала различными экстрагенитальными заболеваниями, гораздо реже (5,9%) регистрировались гинекологические заболевания. Чаще всего дети рождались от повторной беременности и вторых родов. Нередко течение беременности осложнялось угрозой прерывания (36,3%), анемией (32,4%) и кольпитом (28,4%). Кесарево сечение выполнялось в 32,4% случаев (33 наблюдения). Зеленые воды регистрировались редко (8,8%).

Средняя масса тела при рождении составила $3303,4 \pm 282,6$ г, длина — $51,6 \pm 1,5$ см, срок гестации на момент родоразрешения — $38,9 \pm 0,7$ нед. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни — $7,6 \pm 0,5$ балла, на 5-й минуте жизни — $8,6 \pm 0,5$ балла. Число мальчиков и девочек, включенных в настоящее исследование, было практически одинаковым.

Уровень глюкозы в пуповинной венозной крови в среднем в общей группе доношенных новорожденных детей составил $4,29 \pm 0,88$ ммоль/л (минимальный

— $2,9$ ммоль/л, максимальный — $5,9$ ммоль/л). В одной из ранее представленных в литературе работ, был выявлен более низкий уровень глюкозы в плазме венозной крови (от $2,5 \pm 0,4$ до $3,7 \pm 0,6$ ммоль/л) [9]. Однако результаты других источников литературы оказались сопоставимы с нашими. Концентрация глюкозы в венозной крови, определенная непосредственно при рождении, по данным J. Hawdon и соавт., составляла не менее $2,6$ ммоль/л [10]. В работе A. Marconi и соавт. при проведении серии кордоцентезов уровень глюкозы в венозной крови плода колебался от $3,0$ до $6,0$ ммоль/л [11]. В исследовании J. Wirts и соавт. содержание глюкозы в венозной пуповинной крови находилось в пределах $3,2$ — $5,8$ ммоль/л, а в артериальной пуповинной крови — $2,6$ — $5,0$ ммоль/л [12]. Безусловно, ввиду использования разных методов определения глюкозы точное сопоставление наших результатов с данными литературы затруднено и может быть сделано только с определенной степенью допустимости.

Сравнительный анализ полученных результатов в зависимости от способа родоразрешения проводился по тем же клиническим критериям, которые были использованы в ходе оценки общей группы новорожденных. Основные клинические характеристики групп представлены в таблице.

Обнаружено, что основные анамнестические и клинические данные у детей обследованных групп не имели существенных различий. В группе оперативного родоразрешения преобладала угроза прерывания беременности. Имелись различия между группами по половому признаку, оценке по шкале Апгар — в нашем исследовании естественным путем чаще рождались мальчики; у детей, рожденных оперативным путем, оценка по шкале Апгар характеризовалась более низкими значениями.

Уровень глюкозы в пуповинной венозной крови у детей, рожденных абдоминальным путем, был существенно ниже такового при естественном родоразрешении — $3,84 \pm 0,71$ ммоль/л против $4,51 \pm 0,87$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Данное обстоятельство позволяет сделать вывод о том, что оперативное родоразрешение абдоминальным путем можно рассматривать как фактор риска развития гипогликемии у новорожденных детей в постнатальном периоде. В литературе имеются ограниченные и противоречивые данные, касающиеся влияния способа родоразрешения на уровень глюкозы у новорожденных. Однако большее количество работ свидетельствует о наличии более низкого уровня глюкозы в пуповинной крови у новорожденных после кесарева сечения, причем как после экстренного, так и после планового [9, 12, 13].

Таким образом, в ходе настоящего исследования были определены средние значения уровня глюкозы в сыворотке пуповинной крови у здоровых доношенных новорожденных детей: $4,29 \pm 0,88$ ммоль/л (минимальный уровень — $2,9$ ммоль/л, максимальный —

Таблица. Основные клинические характеристики обследованных групп детей

Показатель	Кесарево сечение (n=33)	Естественные роды (n=69)	p
Возраст матери, годы ($M \pm m$)	28,0 \pm 6,2	28,1 \pm 5,6	0,955
Соматическая патология, абс. (%)	7 (21,2)	20 (28,9)	0,138
Гинекологическая патология, абс. (%)	2 (6,1)	4 (5,8)	0,338
Среднее количество беременностей ($M \pm m$)	2,6 \pm 1,3	2,7 \pm 2,8	0,772
Угроза прерывания беременности, абс. (%)	16 (48,5)	21 (30,4)	0,037
Анемия во время беременности, абс. (%)	10 (30,3)	24 (34,8)	0,162
Кольпит во время беременности, абс. (%)	9 (27,3)	19 (27,5)	0,187
Среднее количество родов ($M \pm m$)	1,7 \pm 0,8	1,7 \pm 0,8	0,994
Зеленые воды, абс. (%)	3 (9,1)	6 (8,7)	0,285
Срок гестации, нед ($M \pm m$)	38,8 \pm 0,6	38,9 \pm 0,8	0,537
Масса, г ($M \pm m$)	3332,4 \pm 281,7	3280,1 \pm 293,5	0,389
Длина, см ($M \pm m$)	51,1 \pm 1,7	51,8 \pm 1,4	0,052
Количество мальчиков, абс. (%)	13 (39,4)	39 (56,5)	0,046
Оценка по шкале Апгар, баллы ($M \pm m$)			
на 1-й минуте жизни	7,3 \pm 0,5	7,8 \pm 0,4	0,000
на 5-й минуте жизни	8,3 \pm 0,5	8,8 \pm 0,4	0,000

5,9 ммоль/л). Выявлено, что способ родоразрешения оказывает существенное влияние на концентрацию глюкозы в пуповинной крови. При плановом абдоминальном родоразрешении концентрация глюкозы

в пуповинной крови достоверно ниже, чем при естественных родах. По-видимому, абдоминальное родоразрешение можно рассматривать как фактор риска развития гипогликемии у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 847. (Neonatology. National guidelines. Editor N.N. Volodin. M: GEOTAR-Media 2007; 847.)
2. Rooz P., Gencel'-Borovicheshi O., Prokutte G. Неонатология. Практические рекомендации. М: Медицинская литература 2011; 568. (Rooz R., Gencel'-Borovicheshi O., Prokutte G. Neonatology. Practical recommendations. M: Medicinskaja literatura 2011; 568.)
3. Шабалов Н.П. Неонатология. 4-е издание, в 2 томах. М: Медпресс-информ 2006. (Shabalov N.P. Neonatology. 4-e edition, in 2 volumes. M: Medpress-inform 2006.)
4. Osier F.H., Berkley J.A., Ross A. et al. Abnormal blood glucose concentrations on admission to a rural Kenyan district hospital: prevalence and outcome. Arch Dis Child 2003; 88: 7: 621—625.
5. Boardman J.P., Wusthoff C.J., Cowan F.M. Hypoglycaemia and neonatal brain injury. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2013; 98: 2—6.
6. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants Committee on Fetus and Newborn. Pediatrics 2011; 127: 575—579.
7. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. Sixth edition. McGraw-Hill, 2009; 894.
8. Gleason C.A., Devaskar S.U. Avery's diseases of the newborn. 9th Ed. Elsevier Saunders, 2011; 1520.
9. Bird J.A., Spencer J.A.D., Mould T., Symonds M.E. Endocrine and metabolic adaptation following caesarean section or vaginal delivery. Archives of Disease in Childhood 1996; 74: F132—F134.
10. Hawdon J.M., Ward Platt M.P., Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. Arch Dis Child 1992; 67: 357—365.
11. Marconi A.M., Paolini C., Buscaglia M. et al. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. Obstet Gynecol 1996; 87: 937—942.
12. Wirts J.W., Duyn A.E.J., Geraerts S.D. et al. S100 protein content of umbilical cord blood in healthy newborns in relation to mode of delivery. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 1: F67—F69.
13. Prior T., Mullins E., Bennett P. et al. Umbilical artery blood analysis at the time of delivery: a comparison between babies born by different modes of delivery. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98: Suppl 1: A63.

Поступила 12.11.13

Особенности функциональных показателей сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде

Л.Г. Борисова, С.Ю. Захарова, О.А. Краева

Уральский НИИ охраны материнства и младенчества, Екатеринбург

Cardiac functional features in newborns with fetal growth retardation syndrome in the early neonatal period

L.G. Borisova, S.Yu. Zakharova, O.A. Kraeva

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

Приведены результаты исследования функциональных показателей сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде. Показано, что у детей с синдромом задержки роста плода выявляется артериальная гипотензия. Характерной особенностью данного контингента детей является ремоделирование камер сердца, сопровождающееся снижением сократительной функции левого желудочка.

Ключевые слова: новорожденные, синдром задержки роста плода, артериальное давление, эхокардиография, сократительная функция левого желудочка.

The paper gives the results of an investigation of cardiac functional indexes in newborns with fetal growth retardation syndrome in the early neonatal period. The babies with fetal growth retardation syndrome are shown to have arterial hypotension. The characteristic feature of this contingent of infants is heart chamber remodeling followed by lower left ventricular contractile function.

Key words: newborns, fetal growth retardation syndrome, blood pressure, echocardiography, left ventricular contractile function.

Одной из важных проблем современной медицины является выхаживание и реабилитация новорожденных, родившихся с низкой массой тела, обусловленной синдромом задержки роста плода. Это состояние относится к числу наиболее частых причин перинатальной заболеваемости и смертности, а также нарушений адаптации в неонатальном периоде и определяет нарушения здоровья и развития детей в последующие годы жизни. По данным ВОЗ, количество новорожденных с задержкой внутриутробного роста колеблется от 31,1% в Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы. В России этот синдром отмечается в 2,4–17% случаев [4]. Перинатальная смертность среди доношенных детей, родившихся с проявлениями синдрома задержки роста плода, в 3–8 раз выше, чем среди детей с нормотрофией, и занимает второе место в структуре перинатальных потерь после недоношенности. Перинатальная заболеваемость детей, родившихся с данным синдромом, составляет 47–50% [8].

Одна из главных причин синдрома задержки роста плода — плацентарная недостаточность, которая представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма. Плацентарная недостаточность проявляется в комплексе нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного. Результатом этих изменений является гипоксия плода и формирование синдрома задержки роста плода [5].

Исследованиями последних лет показано, что у детей с синдромом задержки роста плода формируются особенности морфологии и функции внутренних органов. Они достоверно чаще обуславливают разнообразную хроническую патологию в старшем возрасте [6]. Рядом работ показано, что у категории детей с низкой массой тела к своему гестационному сроку есть предрасположенность к раннему формированию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца в молодом возрасте. Период перестройки центральной гемодинамики при переходе от внутриутробного развития к внеутробной жизни является критическим моментом, определяющим работу сердца.

Цель: изучить гемодинамические показатели у новорождённых с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном возрасте.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:57–60

Адрес для корреспонденции: Борисова Лилия Геннадьевна — м.н.с., заочный асп. Уральского НИИ охраны материнства и младенчества
Захарова Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., в.н.с. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста того же учреждения
Краева Ольга Александровна — к.м.н., рук. того же отделения
620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 50 новорожденных в динамике раннего неонатального периода. Основную группу составили 40 доношенных детей, родившихся с признаками синдрома задержки роста плода, группу сравнения — 10 новорожденных с нормальными показателями физического развития при рождении. Все дети обследованы двукратно: в 1-е и на 10-е сутки жизни. Проводилось измерение артериального давления и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).

Артериальное давление измеряли в утренние часы осциллометрическим методом с помощью монитора «Auto В. Р. Monitor» фирмы ЕМЕ (Англия, модель 3100) и монитора Smartsigns Lite plus фирмы «Huntleigh Healthcare» (Англия, модель SL 600). Измерение осуществлялась следующим образом: вокруг плеча одной из рук ребенка фиксировали манжету, подбор проводили в зависимости от антропометрических показателей при рождении. ЭхоКГ-исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате «PHILIPS HD 15» производства «Филипс Ультрасаунд, Инк.» (США) в М- и В-режиме с использованием секторного датчика с фазированной решеткой S8—3 (с частотой 8—3 МГц) по общепринятой методике [2, 3].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представляли средней арифметической величиной (M), для абсолютных величин стандартным отклонением (m), для относительных величин ошибкой средней величины (m). Степень достоверности между группами оценивали по t -критерию Стьюдента для количественных признаков, достоверными принимались различия при $p < 0,05$.

Таблица 1. Средние антропометрические показатели у наблюдавшихся детей при рождении ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа ($n=40$)	Группа сравнения ($n=10$)	Достоверность различий, p
Масса, г	2460 \pm 207	3470 \pm 280	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,03$
Длина, см	47,4 \pm 1,66	50,7 \pm 0,42	$p_1 < 0,16$; $p_2 < 0,15$
Окружность головы, см	32,3 \pm 0,82	34,7 \pm 0,8	$p_1 < 0,003$; $p_2 < 0,01$
Окружность груди, см	31,1 \pm 1,92	34,3 \pm 0,64	$p_1 < 0,03$; $p_2 < 0,02$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: p_1 — достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения в 1-е сутки жизни; p_2 — достоверность различий между показателями на 10-е сутки жизни.

Таблица 2. Показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) у новорожденных ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа ($n=40$)		Группа сравнения ($n=10$)		Достоверность различий, p
	1-е сутки жизни	10-е сутки жизни	1-е сутки жизни	10-е сутки жизни	
ЧСС в минуту	123,1 \pm 11,8	143,2 \pm 7,2	135,1 \pm 8,2	130,1 \pm 9,0	$p_1 < 0,65$; $p_2 < 0,54$
САД, мм рт.ст.	81,6 \pm 16,6	83,1 \pm 11,1	87,33 \pm 1,09	84,44 \pm 0,98	$p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,02$
ДАД, мм рт.ст.	47,3 \pm 8,1	43 \pm 10,2	39,78 \pm 0,54	54,06 \pm 0,60	$p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$
Среднее АД, мм рт.ст.	56 \pm 8,5	52 \pm 10,5	67,89 \pm 0,67	82,89 \pm 0,69	$p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,0001$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных установлено, что наблюдавшиеся дети с синдромом задержки роста плода, как правило, рождались у женщин с разнообразной экстрагенитальной патологией: анемией (у 50%), болями органов пищеварения (у 25%), с нарушениями сердечно-сосудистой (у 18,75%) и эндокринной систем (у 15,6%). Течение беременности у матерей детей с синдромом задержки роста плода осложнялось токсикозом первой половины беременности (у 42,75%), преэклампсией различной степени тяжести (у 31,25%), угрозой невынашивания беременности (у 65,62%), маловодием (у 34,37%). Средние антропометрические показатели наблюдавшихся детей при рождении представлены в табл. 1, из которой следует, что антропометрические показатели у детей с синдромом задержки роста плода были заметно ниже таковых у детей группы сравнения.

При клиническом обследовании детей нарушение состояния сердечно-сосудистой системы характеризовались наличием мраморности кожного покрова, периферического и акроцианоза, приглушенностью сердечных тонов, акцентуацией II тона над легочной артерией, функциональным систолическим шумом, в ряде случаев расширением границ относительной сердечной тупости. Все наблюдавшиеся дети имели клинические проявления постгипоксического поражения ЦНС различной степени тяжести. Одними из показателей, отражающих адаптацию сердечно-сосудистой системы, являются частота сердечных сокращений и артериальное давление, представленные в табл. 2.

Достоверных различий по частоте сердечных сокращений у детей основной и сравнительной групп на протяжении раннего неонатального периода не найдено. Однако у детей с синдромом задержки роста плода исходно этот параметр оказался ниже, чем в группе срав-

нения. Возможно, относительно сниженные показатели частоты сердечных сокращений у детей с синдромом задержки роста плода свидетельствовали о подавлении симпатической активности в результате гипоксического повреждения вегетативных центров регуляции сердечного ритма. Для детей, родившихся с синдромом задержки роста плода, характерна артериальная гипотензия, сохраняющаяся в течение всего раннего неонатального периода. Известно, что с момента рождения у здорового доношенного ребенка прекращается плацентарное кровообращение, начинает функционировать малый круг кровообращения, постепенно прекращается поток крови через фетальные коммуникации. У детей с синдромом задержки роста плода, имеющих признаки морфофункциональной незрелости, фетальные коммуникации продолжают функционировать в течение длительного времени. Это обуславливает перераспределение крови в пользу малого круга кровообращения и относительное обеднение большого. В связи с этим наблюдается снижение артериального давления.

Основные Эхо-КГ-показатели у наблюдавшихся пациентов представлены в табл. 3. Конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка у детей основной группы в течение раннего неонатального периода достоверно не изменялись в отличие от детей группы сравнения, где эти показатели увеличивались ($p < 0,001$). Соответственно, ударный объем у новорожденных с синдромом задержки роста плода увеличивался недостоверно, а в группе сравнения — повышался в 2 раза. Индекс сферизации камер сердца (геометрическое соотношение длинной оси и короткой) у детей с синдромом задержки роста плода был

достоверно ниже, чем у детей группы сравнения, и в динамике неонатального периода достоверно уменьшался, что свидетельствует о сохранении сферизации. Изменение геометрии камер сердца сопровождалось уменьшением показателей систолической функции левого желудочка: параметры фракции укорочения и фракции изгнания были снижены в 1-е сутки жизни и достоверно не изменялись в течение 7 дней. У детей группы сравнения эти показатели повышались, что отражает увеличение производительности работы сердца.

Полученные результаты мы связали с разными условиями внутриутробного развития детей. Дети с синдромом задержки роста плода, как правило, внутриутробно развиваются в условиях преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности. При этом происходит повышение периферического сопротивления сосудов плаценты и уменьшение венозного возврата к плоду, т.е. снижение преднагрузки. Это способствует понижению сократительной активности миокарда и ударного объема, увеличению конечного систолического объема и повышению резистентности сосудистого русла плода, т.е. создает препятствие сердечному выбросу (увеличение постнагрузки). Проведенными ранее исследованиями показано, что такие дети внутриутробно имеют высокое артериальное и внутрисердечное давление [7]. Внутриутробно сердце плода приобретает округлую форму, соотношение его длинной оси к короткой уменьшается, т.е. перегрузка объемом и давлением приводит к ремоделированию сердца.

В динамике раннего неонатального периода, несмотря на уменьшение резистентности сосудов большого круга кровообращения и снижение перифери-

Таблица 3. Основные Эхо-КГ-показатели у наблюдавшихся детей ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=40)		Группа сравнения (n=10)		Достоверность различий, p
	1-е сутки жизни	10-е сутки жизни	1-е сутки жизни	10-е сутки жизни	
КСР, см	0,85±0,05	0,87±0,08	0,93±0,04	1,30±0,03	$p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,054$
КСО, см	1,24±0,30	1,47±0,42	1,72±0,18	4,00±0,26	$p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,001$
КДР, см	1,31±0,11	1,42±0,08	1,50±0,06	1,93±0,03	$p_1 < 0,005$; $p_2 < 0,001$
КДО, мл	4,41±1,15	5,37±0,85	5,99±0,55	11,90±0,46	$p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,001$
УО, мл	3,16±0,94	3,88±0,72	4,27±0,42	7,80±0,33	$p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,01$
МОК, л/мин	0,41±0,11	0,53±0,08	0,61±0,07	1,06±0,05	$p_1 < 0,006$; $p_2 < 0,01$
ФИ, %	62±4,76	62,1±6,25	67,72±1,80	71,44±1,16	$p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,001$
ФУ, %	32,7±3,84	34,15±4,84	37,94±1,47	38,60±0,65	$p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,001$
ИС ЛЖ	1,84±0,41	1,69±0,3	2,32±0,02	2,51±0,01	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,01$
ИС ПЖ	1,81±0,34	1,68±0,37	1,92±0,03	2,11±0,02	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,01$
ИС ЛП	1,17±0,56	1,02±0,24	0,94±0,04	1,23±0,03	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,01$
ИС ПП	1,31±0,25	1,23±0,18	1,2±0,02	1,24±0,02	$p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$

Примечание. КСР — конечный систолический размер; КСО — конечный систолический объем; КДР — конечный диастолический размер; КДО — конечный диастолический объем; УО — ударный объем; МОК — минутный объем крови; ФИ — фракция изгнания; ФУ — фракция укорочения; ИС ЛЖ — индекс сферизации левого желудочка; ИС ПЖ — индекс сферизации правого желудочка; ИС ЛП — индекс сферизации левого предсердия; ИС ПП — индекс сферизации правого предсердия.

ческого сопротивления, сферизация камер сердца у детей с синдромом задержки роста плода сохраняется. Полученные результаты свидетельствуют об ограничении резервных возможностей сократительной активности сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода.

ВЫВОДЫ

1. У новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде имеется тенден-

ция к понижению уровня артериального давления.

2. Изменение основных гемодинамических показателей сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода связано с ремоделированием камер сердца и ограничением резервных возможностей сократительной активности.

3. Морфологические изменения сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода являются предиктором формирования стойких нарушений сердечно-сосудистой системы; такие дети нуждаются в диспансерном наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Володин Н.Н.* Неонатология: национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 93—105. (Volodin N.N. Neonatologia: national management. M: GEOTAR-media 2007; 93—105.)
2. *Воробьев А.С.* Амбулаторная эхокардиография у детей. Ст-Петербург: СпецЛит 2010; 154—193. (Vorobyov A. S. Outpatient echocardiography in children. Stb: SpetsLit 2010; 154—193.)
3. *Глуховец Б.И.* Структурно-функциональные изменения сердца, обусловленные перинатальной гипоксией. Миокардиодистрофия: клинические представления и патоморфологические основы. Мат. V съезда российского общества детских патологов. Ст-Петербург, Зеленогорск 2012; 31—34. (Glukhovets B. I. The structurally functional changes of heart caused by a perinatal hypoxia. Miocardiodystrophia: clinical representations and pathomorphological bases. Materials V of congress of the Russian society of children's pathologists. St-Peterburg, Zelenogorsk, 2012; 31—34.)
4. *Демидов В.Н. Розенфельд Б.Е.* Гипотрофия плода и возможности ее ультразвуковой диагностики (обзор литературы). Пробл репрод 1998; 11—16. (Demidov V. N., Rosenfeld B.E. Hypotrophy of a fetus and the possibilities of it ultrasonic diagnostics. Probl reprod 1998; 11—16.)
5. *Игнатко И.В.* Принципы терапии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. Вопр гинекол, акуш и перинатол 2006; 5: 6: 2—7. (Ignatko I.V. Principles of treatment of placental insufficiency and fetal growth retardation. Voпр ginekol, akush i perinatol 2006; 5: 6: 2—7.)
6. *Кельмансон И.А.* Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении. Рос вестн перинатол и педиатр 1999; 2: 12—18. (Kelmanson I.A., The delayed risk of cardiovascular pathology associated with small mass of a body at birth. Ros vestn perinatol i pediater 1999; 2: 12—18.)
7. *Цывян П.Б.* Внутриутробное программирование заболеваний человека: от адаптации к патологии. Екатеринбург 2007; 72. (Tsyvyan, P.B. Prenatal programming of diseases of the person: from adaptation to pathology. Yekaterinburg, 2007; 72.)
8. *Bernstein I., Gabbe S.G.* Intrauterine growth restriction. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 3d ed. New York: Churchill Livingstone, 1996; 863—866.

Поступила 04.09.13

Гуморальные показатели состояния системы сосудистого эндотелия и гемостаза у недоношенных новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС

И.В. Михаленко, Е.В. Михалев

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Humoral parameters of the vascular endothelium and hemostatic systems in preterm newborns with hypoxic CNS injury

I.V. Mikhailenko, E.V. Mikhalev

Siberian State Medical University, Tomsk

Представлены результаты клинико-лабораторного обследования 164 новорожденных детей различного срока гестации со среднетяжелым и тяжелым гипоксическим поражением ЦНС и 25 здоровых детей группы контроля. Установлено, что в раннем неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести перенесенной гипоксии эндотелиальная дисфункция характеризовалась сдвигом эндокринной активности в сторону образования вазоконстрикторов, высокого содержания васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови и тромбогенной направленностью системы гемостаза с неполноценностью гемостатических свойств кровяного сгустка по данным пьезоэлектрической гемовискозиметрии. К месяцу жизни у новорожденных основных групп регистрировалось снижение активности эндотелина-1, фактора Виллебранда и васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови. В группе детей со среднетяжелым гипоксическим поражением ЦНС к концу неонатального периода показатели системы гемостаза нормализовались, а в группе детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС сохранялась неполноценность гемостатических свойств кровяного сгустка с повышением активности системы фибринолиза.

Ключевые слова: новорожденный, гемостаз, эндотелиальная дисфункция, поражение ЦНС, пьезоэлектрическая гемовискозиметрия.

The paper gives the results of clinical and laboratory examinations in 164 newborns of different gestational ages with moderate and severe hypoxic (central nervous system) injury and in 25 healthy infants from a control group. In the early neonatal period, depending on the severity of prior hypoxia, endothelial dysfunction of the neonates was characterized by a shift of endocrine activity toward the formation of vasoconstrictors, high serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, and a thrombogenic tendency of the hemostatic system with inadequate hemostatic properties of a blood clot, as evidenced by piezoelectric blood viscometry. At one month of life, the newborns of the study groups were recorded to have reduced serum activities of endothelin-1, von Willebrand factor, and VEGF. Hemostatic parameters became normal in infants with moderate hypoxic CNS injury by the end of the neonatal period while the inadequate hemostatic properties of a blood clot with enhanced activity of the fibrinolytic system were retained in those with severe hypoxic CNS activity.

Key words: neonatal infants, hemostasis, endothelial dysfunction, hypoxic central nervous system injury, piezoelectric blood viscometry.

В структуре перинатальной заболеваемости и детской инвалидизации наиболее значимой патологией является гипоксическое поражение центральной нервной системы [1]. Гипоксия в антенатальном периоде является основным фактором, модулирующим метаболизм эндотелиоцитов, изменяя направление эндокринной активности. Типовой реакцией эндотелиоцитов в ответ на воздействие гипоксии является выброс эндотелиальных биологически активных веществ, ростовых факторов, активация как тромбоцитарного, так и коагуляционного механизма свертывания [1–5].

Целью исследования явилось изучение активности сосудистого эндотелия и состояния системы гемостаза у недоношенных новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС в динамике неонатального периода.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2010–2012 гг. на базе Детской городской больницы № 1 Томска обследованы 164 новорожденных ребенка разного гестационного возраста со среднетяжелым и тяжелым гипоксическим поражением ЦНС. Дети находились в отделениях интенсивной терапии и реанимации, патологии новорожденных и второго этапа выхаживания недоношенных.

Группу контроля составили 25 новорожденных — 15 здоровых доношенных новорожденных, родив-

© И.В. Михаленко, Е.В. Михалев, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:61–65

Адрес для корреспонденции: Михаленко Ирина Владимировна — асп. каф. педиатрии Сибирского государственного медицинского университета
Михалев Евгений Викторович — д.м.н., проф., зав. той же каф.
634050 Томск, Московский тр-т, д. 2

шихся при сроке гестации 37–40 нед и 10 условно здоровых недоношенных новорожденных, родившихся при сроке гестации 35–36 нед.

В 1-ю основную группу вошли 85 недоношенных новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС, гестационным возрастом 32 нед (30–35 нед), средней массой тела 1680 г (1419–1964 г). Во 2-ю основную группу вошли 79 недоношенных новорожденных со среднетяжелым гипоксическим поражением ЦНС, гестационным возрастом 33 нед (31–35 нед) и средней массой тела 2049 г (1800–2215 г).

Критериями для включения детей в основные группы являлось отсутствие во время беременности матери клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса, отсутствие у новорожденных генетической патологии, врожденных пороков развития, клинических и лабораторных признаков TORCH¹-синдрома, отрицательные неспецифические показатели воспаления в общем и биохимическом анализах крови, отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии, наличие информированного согласия родителей.

Клинический диагноз был установлен на основании анамнеза, динамической оценки неврологического и соматического статуса, инструментальных и лабораторных данных. Всем новорожденным проводилось комплексное инструментальное обследование, включавшее оценку газового состава капиллярной крови, нейросонографию головного мозга, ультразвуковое исследование органов грудной и брюшной полости.

Дополнительно к стандартному комплексу обследования проводилось определение сывороточного содержания васкулоэндотелиального фактора роста сосудов с помощью тест-систем фирмы «Biosource» (Бельгия); нейроспецифической енолазы методом твердофазного иммуоферментного анализа наборами фирмы «CanAg» (Канада); эндотелина-1 методом твердофазного иммуоферментного анализа наборами фирмы «BIOMEDICA GROUP» (Германия); фактора Виллебранда фотоэлектроколориметрическим методом (по Баркаган З. С., Момот А. П.) наборами фирмы «Технология—Стандарт» (Россия).

Экспресс-оценка фаз свертывания и суммарной литической активности крови проводилась по данным пьезоэлектрической гемовискозиметрии цельной нестабилизированной крови на гемоксагулографе АРП-01 «Меднорд». Данный анализатор разрешен к применению в медицинской практике комиссией по лабораторному оборудованию Минздрава России (протокол № 5 от 25.06.1996), зарегистрирован в РФ и внесен в государственный реестр медицинских изделий (регистрационное удо-

стоверение № 29/07050696/4334–02 от 15.10.2002; ТУ 9443-001-0668933-95). Прибор позволяет оценить процессы гемокоагуляции, ретракции сгустка крови и фибринолиза в реальном времени с получением данных в течение 30–90 мин и графического изображения процесса на жидкокристаллическом дисплее прибора.

Для исследования брали кровь из периферической вены иглой ($d=0,8$ мм) в объеме 0,6 мл на 5–7-е и 25–28-е сутки жизни. Определяли основные количественные вязкостные характеристики сосудисто-тромбоцитарного звена, коагуляционного звена и фибринолиза: интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (в отн. ед.); период реакции (время формирования активной протромбиназы, в мин); константа тромбина (время формирования активного тромбина, в мин); фибрин-тромбоцитарная константа крови (структурные свойства сгустка, его максимальная плотность, в отн. ед.); время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови, в мин); суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка (фибринолитическая активность, в %).

Во время нахождения в стационаре все новорожденные получали комплексное стандартное лечение, включавшее антибактериальную, респираторную, антигипоксическую, противосудорожную, гемостатическую терапию.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета R-system. Проверку на нормальность распределения признака осуществляли с помощью W-теста Шапиро—Уилка. Проводился описательный и сравнительный анализ. Данные представлены в виде среднего (Me), а также квартильного отклонения ($Q_1—Q_3$) для не нормально и не симметрично распределенных параметров. Для оценки достоверности различий доли (удельного веса) встречающегося факта в двух различных совокупностях использован метод углового преобразования Фишера (P_c). Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна — Уитни для не нормально распределенных параметров. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние новорожденных детей основных групп в раннем неонатальном периоде расценивалось как тяжелое или средней степени тяжести, что было обусловлено неврологической симптоматикой и не-

¹ Т (Toxoplasmosis), О (Other diseases), R (Rubella), С (Cytomegalovirus), Н (Herpes simplex virus).

доношенностью. Новорожденные 1-й группы статистически чаще ($P_{\text{ц}}=0,01$) нуждались в интенсивной терапии, чем новорожденные 2-й группы, — 58 (68,2%) детей против 35 (44,3%) детей, в том числе аппаратная вентиляция легких чаще проводилась в 1-й группе — 27 (31,7%) детей ($P_{\text{ц}}=0,001$).

Сравнительная характеристика недоношенных новорожденных обеих групп приведена в табл. 1. Статистических различий по гестационному возрасту между новорожденными не выявлено. Средняя масса тела при рождении была статистически ниже ($p=0,001$) у новорожденных 1-й группы, что обусловлено статистически ($P_{\text{ц}}=0,001$) большей встречаемостью задержки внутриутробного развития III степени.

В 1-й группе новорожденных неврологические нарушения характеризовались синдромом угнетения в 70 (82,4%) случаях, судорожным синдромом в 34 (40%), внутричерепной гипертензией в 41 (51,9%), возбуждением в 1 (1,1%), комой в 8 (9,4%) случаях. Во 2-й группе новорожденных синдром угнетения регистрировался у 41 (51,9%) пациента, судорожный — у 12 (15,2%), гипертензионный — у 34 (40%), возбуждения — у 3 (3,8%) детей.

Вегетовисцеральный синдром в 1-й группе проявлялся срыгиванием в 38 (44,7%) случаях, «мраморностью» кожи — в 36 (42,4%), пастозностью мягких тканей — в 39 (45,9%), цианозом кожи — в 52 (61,2%), серым колоритом кожи — в 19 (22,3%), приглушенностью сердечных тонов — в 65 (76,4%), ослабленным дыханием — в 69 (81,1%), метеоризмом — в 27 (31,7%). Увеличение размеров печени и селезенки наблюдалось у 13 (15,3%) новорожденных. Во 2-й группе вегетовисцеральные нарушения характеризовались рвотой у 6 (7,5%) детей, срыгиванием — у 51 (64,5%), «мраморностью» кожи — у 47 (59,5%),

пастозностью мягких тканей — у 23 (29,1%), цианозом кожи — у 56 (70,1%), серым колоритом кожи — у 15 (19%), приглушенностью сердечных тонов — у 56 (70,1%), ослабленным дыханием — у 62 (78,5%), метеоризмом — у 11 (13,9%). Неонатальная желтуха в 1-й группе наблюдалась в 1,4 раза реже, чем во 2-й группе, — 47 (55,3%) случаев против 68 (86,1%).

В раннем неонатальном периоде при определении концентрации нейроспецифической енолазы в сыворотке крови отмечались статистически достоверные различия ($p=0,001$ и $p=0,004$) контрольной группы — 0,059 (0,046—0,310) мкг/л с 1-й группой — 0,432 (0,194—0,736) мкг/л и 2-й группой 0,222 (0,069—0,572) мкг/л. Сывороточное содержание эндотелина-1 в 1-й группе составляло 1,11 (0,31—2,03) фмоль/л, во 2-й группе — 1,16 (0,38—1,17) фмоль/л, что статистически значимо различалось ($p=0,002$ и $p=0,023$) с группой контроля — 0,25 (0,20—0,29) фмоль/л. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови в 1-й, 2-й и контрольной группах составляло 156,55 (145,05—171,90), 159,83 (145,71—175,84) и 169,24 (153,30—180,80) пг/мл, статистических различий между группами не выявлено. Сывороточная активность фактора Виллебранда у новорожденных 1-й группы составляла 196,0 (140,0—203,0)%, 2-й группы — 163,5 (135,0—180,0)% и статистически отличалась ($p=0,001$ и $p=0,003$) от показателей в группе контроля — 106,0 (85,5—118,5)%.

К месяцу жизни сывороточная концентрация нейроспецифической енолазы снижалась в основных группах, в 1-й группе новорожденных — до 0,190 (0,080—0,602) мкг/л, во 2-й группе — до 0,093 (0,047—0,384) мкг/л, что было статистически значимо ($p=0,001$, $p=0,024$) с группой контроля 0,067 (0,045—

Таблица 1. Клиническая характеристика новорожденных основных групп

Параметр сравнения	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=79)	p
Масса тела при рождении недоношенных новорожденных, г	1680 (1419—1964)	2049 (1800—2215)	0,001
Оценка по шкале Апгар, баллы	6 (4—7)	7 (6—8)	
Оценка по шкале Сильвермана, баллы	7 (5—9)	6 (5—8)	
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	39 (45,9)	32 (40,5)	
ЗВУР, абс. (%)	53 (62)	53 (67,1)	
ЗВУР I степени, абс. (%)	26 (30,5)	32 (40,5)	
ЗВУР II степени, абс. (%)	12 (14)	17 (21,5)	
ЗВУР III степени, абс. (%)	15 (17,5)	4 (5,1)	0,001
Потребность в интенсивной терапии, абс. (%)	58 (68,2)	35 (44,3)	0,01
Потребность в аппаратной ИВЛ, абс. (%)	27 (31,7)	—	0,001
Продолжительность аппаратной ИВЛ, ч	68 (26—94)	—	0,001
Продолжительность лечения в реанимационном отделении, сут	16 (14—18)	10 (9—12)	0,001

Примечание. p — статистические различия между группами. ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

0,086) мкг/л. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови к месяцу жизни в 1-й и 2-й группах снижалось до 13,64 (5,59—20,98) и 16,10 (8,81—35,60) пг/мл соответственно, что статистически отличалось ($p=0,001$, $p=0,001$) от группы контроля 244,70 (244,30—269,20) пг/мл. Сывороточное содержание эндотелина-1 к этому возрасту также снижалось и составляло 0,50 (0,28—1,72) и 0,36 (0,20—1,49) фмоль/л, в группе контроля — 0,50 (0,17—0,50) фмоль/л, статистических различий не выявлено. Сывороточная активность фактора Виллебранда в группах статистически не различалась и составляла в 1-й группе 133,0 (85,0—140,0)%, во 2-й — 105,5 (82,0—145,0)%, в группе контроля — 106,0 (93,5—108,5)%.

Таким образом, результаты исследования показали, что в раннем неонатальном периоде у новорожденных основных групп выявлялась статистически достоверно высокая концентрация нейроспецифической енолазы в сыворотке крови, что подтверждало тяжесть неврологической патологии. В указанном периоде у новорожденных исследуемых групп в зависимости от тяжести гипоксического поражения ЦНС выявлялась статистически достоверно высокая активность сывороточного эндотелина-1, что отражало вазоконстрикторный эффект и протромбогенную направленность системы гемостаза. Статистически высокая активность фактора Виллебранда у новорожденных 1-й и 2-й групп свидетельствовала о нарушении функциональности эндотелия и, кроме того, учитывая физиологическую роль фактора Виллебранда, указывала на повышенную тромбогенную направленность гемостаза, что согласовывалось с данными литературы [4, 6].

К месяцу жизни во всех группах сывороточная концентрация нейроспецифической енолазы снижалась, но в основных группах она оставалась статистически более высокой, чем в группе контроля, что указывало на сохраняющуюся тяжесть церебральной патологии, требующей дальнейшего наблюдения. Содержание в сыворотке крови васкулоэндотелиального фактора роста сосудов к месяцу жизни в основных группах снижалось в 12—18 раз и было статистически ниже, чем в группе контроля, указывая на ишемические изменения в органах-мишенях, снижение активности ангиогенеза, дисфункцию эндокринной активности эндотелия, активацию тромболитических энзимов в системе гемостаза [2, 3].

При анализе показателей системы гемостаза цельной нестабилизированной крови у новорожденных 1-й группы в раннем неонатальном периоде выявлялась хронометрическая гиперкоагуляция со структурной гипокоагуляцией, характеризующая укорочение I и II фаз свертывания крови, снижение времени от начала свертывания крови до образования кровяного сгустка, с неполноценностью структурных

свойств кровяного сгустка по сравнению с группой контроля (табл. 2). Во 2-й группе детей регистрировалась хронометрическая гиперкоагуляция — снижены показатели периода реакции ($p=0,001$), времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка ($p=0,025$) по сравнению с группой контроля.

При проведении статистического анализа показателей системы гемостаза у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС были получены корреляционные взаимосвязи ряда показателей на 5—7-е сутки жизни детей. Установлены положительные взаимосвязи содержания васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови с фибрин-тромбоцитарной константой крови ($r=0,51$; $p=0,05$), показателем тромбиновой активности ($r=0,54$; $p=0,001$) и отрицательные взаимосвязи содержания указанного фактора в сыворотке крови с сывороточной активностью эндотелина-1 ($r=-0,54$; $p=0,001$) и фактором Виллебранда ($r=-0,75$; $p=0,05$).

Процессы хронометрической гиперкоагуляции у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС сопровождалась развитием вазоконстрикции (эндотелин-1), повышением проницаемости сосудистой стенки, направленностью эндотелия к адгезии и агрегации (васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов) и высокой функциональной коллагенсвязывающей активностью фактора Виллебранда. Структурная гипокоагуляция могла быть обусловлена тяжестью гипоксического поражения ЦНС, дефицитом К-витаминзависимых факторов и наличием в плазме крови иммунных ингибиторов свертывания крови [1, 4].

К концу неонатального периода у новорожденных основных групп регистрировалась положительная динамика показателей системы гемостаза (см. табл. 2). Так, хронометрическая гиперкоагуляция сменилась нормокоагуляцией и статистически не отличалась от показателей группы контроля. Во 2-й группе наблюдалась структурная нормокоагуляция, а в 1-й группе сохранялась структурная гипокоагуляция в сочетании с повышенной активностью системы фибринолиза.

Также нами были получены отрицательные корреляционные взаимосвязи содержания васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови на 25—28-е сутки жизни с сывороточной активностью эндотелина-1 ($r=-0,56$; $p=0,001$) и активностью фактора Виллебранда сыворотки крови ($r=-0,78$; $p=0,05$) на 25—28-е сутки жизни.

К месяцу жизни у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС сохранялась дисфункция эндотелия, что было сопряжено с тяжестью ишемических процессов в органах-мишенях и проявлялось снижением ангиогенеза, проницаемости сосудистой стенки эндотелия, низкой активностью фактора Виллебранда.

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у недоношенных новорожденных, в зависимости от тяжести гипоксического поражения ЦНС, Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Группа контроля (n=25)		1-я основная группа (n=85)		2-я основная группа (n=79)	
	5–7-е сутки жизни	25–28-е сутки жизни	5–7-е сутки жизни	25–28-е сутки жизни	5–7-е сутки жизни	25–28-е сутки жизни
Период реакции, мин	4,9 (3,2–5,3)	3,9 (3,5–4,2)	2,4 (2,2–4,4) <i>p</i> =0,035	4,1 (3,6–5,1)	2,4 (2,1–3,8) <i>p</i> =0,001	3,6 (2,9–4,2)
Показатель тромбиновой активности, отн.ед.	43,85 (33,7–47,5)	33,7 (33,0–40,9)	28,5 (24,5–36,9) <i>p</i> =0,015	35,5 (27,0–43,0)	33,3 (25,0–44,0) <i>p</i> =0,011	35,5 (32,2–41,6)
Константа уплотнения сгустка крови, мин	38,9 (33,9–43,0)	32,0 (29,1–38,8)	27,2 (22,5–39,1) <i>p</i> =0,045	32,0 (24,5–38,8)	33,9 (21,7–39,8)	32,4 (23,8–39,5)
Фибрин-тромбоцитарная константа крови, отн.ед.	629 (559–681)	711 (660–748)	527 (420–590) <i>p</i> =0,048	644 (598–689) <i>p</i> =0,022	578 (462–701)	657 (603–752)
Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка, мин	43,7 (39,7–47,6)	36,0 (31,1–40,2)	32,2 (24,9–41,1) <i>p</i> =0,016	36,2 (30,6–42,6)	37,7 (23,7–44,4) <i>p</i> =0,025	35,0 (27,5–42,5)
Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка, %	14,2 (12,4–16,4)	9,8 (8,8–12,6)	12,0 (7,0–16,7)	13,5 (9,0–18,0) <i>p</i> =0,040	14,0 (9,6–18,0)	9,7 (7,8–14,5)

Примечание. *p* – статистические различия с группой контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция является одним из механизмов формирования нарушений в системе гемостаза. У новорожденных 1-й и 2-й основных групп эндотелиальная дисфункция в раннем неонатальном периоде проявлялась склонностью к вазоспазму, активным ангиогенезом, повышенной проницаемостью сосудистой стенки, сопровождающейся тромбогенной направленностью системы гемостаза с неполноценностью гемостатических свойств кровяного сгустка у недоношен-

ных новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС.

К месяцу жизни у недоношенных новорожденных выявлялось постгипоксическое изменение функциональной активности эндотелия, снижение активности ангиогенеза и барьерной функции сосудистой стенки. У новорожденных 2-й группы наблюдалась нормализация показателей системы гемостаза, а у новорожденных 1-й группы сохранялась неполноценность гемостатических свойств кровяного сгустка с повышением активности системы фибринолиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Ермоленко С.П. Онтогенетические особенности гемостаза у новорожденных детей. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 1: 28–30. (Mikhalev E.V., Filippov G.P., Ermolenko S.P. Ontogenetical characteristics of hemostasis in newborns. *Anesteziologya i reanimatologiya* 2003; 1: 28–30.)
2. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis* 2006; 9: 225–230.
3. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. *Circulation* 2005; 112: 1248–1250.
4. Шиффман Ф.Дж. Патология физиология крови. Москва — Санкт-Петербург: «БИНOM» — «Невский Диалект» 2000; 448. (Schiffman F.J. Pathophysiology of blood. Moscow — St-Petersburg: «BINOM» — «NevskyDialect» 2000; 448.)
5. Михалев Е.В., Ермоленко С.П., Филиппов Г.П. и др. Система гемостаза у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом. *Рос вестн перинатол и педиат* 2004; 3: 10–14. (Mikhalev E.V., Ermolenko S.P., Filippov G.P. et al. Hemostatic system in preterm infants with intraventricular hemorrhage complicated by purulent meningitis. *Ros vestn perinatol i pediat* 2004; 3: 10–14.)
6. Алиева Л.Б. Современные представления о системе гемостаза у новорожденных детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2010; 5: 19–23. (Alieva L.B. Modern views on the hemostatic system in newborn infants. *Ros vestn perinatol i pediat* 2010; 5: 19–23.)

Поступила 22.07.13

Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией

Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева, С.В. Бычкова, Е.В. Занина, Б.Т. Чарипова

Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества, Екатеринбург

Pro- and anti-inflammatory mediators in neonates with perinatal pathology

G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, I.A. Gazieva, S.V. Bychkova, E.V. Zanina, B.T. Charipova

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

Цель: определение уровня про- и противовоспалительных медиаторов в динамике раннего периода адаптации у детей с перинатальной патологией. Проанализированы результаты обследования 53 новорожденных детей с перинатальной патологией, в том числе 18 детей с внутриутробной инфекцией, 20 — с перинатальным поражением ЦНС и 15 детей, перенесших асфиксию и не имеющих инфекционной и неврологической патологии. Группу контроля составили 30 здоровых новорожденных с физиологическим течением раннего периода адаптации. Определение уровня медиаторов межклеточного взаимодействия (про- и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы) в пуповинной и периферической крови (на 5–7-е сутки жизни) проводили методом иммуноферментного анализа. Установлено, что снижение уровня интерлейкина (IL)-1 β , фактора некроза опухоли, IL-10, сопряженное с повышением содержания интерферона и IL-6 в пуповинной крови, является следствием гипоксических изменений в организме новорожденного. Отличительным признаком, характеризующим цитокиновый профиль детей с внутриутробной инфекцией, является обнаружение гиперцитокинемии (содержание IL-6 и IL-8 более 70 пг/мл) при рождении в сочетании с высокой концентрацией острофазных белков, сохраняющейся на протяжении раннего периода адаптации. Особенности развития иммунного ответа у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС является достоверное увеличение содержания IL-8 в течение первой недели жизни и концентрации С-реактивного протеина на 5–7-е сутки жизни.

Ключевые слова: новорожденные, перинатальная патология, цитокины, белки острой фазы

Objective: to determine the levels pro- and anti-inflammatory mediators in children with perinatal pathology over time during an early adaptation period. The results of examination were analyzed in 53 newborn infants with perinatal pathology, including 18 babies with intrauterine infection, 20 with perinatal central nervous system (CNS) lesion, and 15 with birth asphyxia and no infectious or neurological diseases. A control group consisted of 30 healthy newborn infants with the physiological course of the early adaptation period. Enzyme immunoassay was used to determine the umbilical cord and peripheral blood levels of intercellular communication mediators (pro- and anti-inflammatory cytokines, acute-phase proteins) on 5–7 days of life. The reduction in interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α), and IL-10 levels, which was associated with the elevated umbilical cord blood concentrations of interferon- γ (IFN- γ) and IL-6, was ascertained to be a result of neonatal hypoxic changes. The distinctive characteristic of the cytokine profile in the infants with intrauterine infection is the detection of birth hypercytokinemia (IL-6 and IL-8 levels of more than 70 pg/ml) in conjunction with the high acute-phase protein concentration that is retained during the early adaptation period. The specific features of development of an immune response in the newborn infants with perinatal CNS injury are significant increases in the level of IL-8 within the first week of life and in the concentration of C-reactive protein on 5–7 days of life.

Key words: neonatal infants, perinatal pathology, cytokines, acute-phase proteins.

Известно, что иммунная система играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и ис-

ходе гипоксических и инфекционных заболеваний у новорождённых детей. Важным информативным показателем состояния иммунной системы ребенка в периоде адаптации служит уровень продукции цитокинов — полипептидных медиаторов, обеспечивающих взаимосвязь различных систем организма [1]. Вместе с тем выброс про- и противовоспалительных цитокинов, а также белков острой фазы является неспецифической реакцией иммунокомпетентных клеток на антигенный стимул любой природы. Многие исследователи указывают на высокую диагностическую ценность определения уровня интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли (TNF)- α , IL-8 в крови новорожденных при инфекционной патологии [2–5]. Другие авторы свидетельствуют о преимуще-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:66–70

Адрес для корреспонденции: Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., рук. отделения иммунологии и микробиологии Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

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

Газиева Ирина Александровна — к.б.н., ст.н.с. отделения иммунологии и микробиологии, ученый секретарь того же учреждения

Бычкова Светлана Владимировна — к.м.н., н.с. отделения биофизических и лучевых методов исследования того же учреждения

Занина Елена Васильевна — и.о. н.с. отделения патологии и физиологии новорожденных и детей раннего возраста

Чарипова Бибигуль Толегеновна — м.н.с. того же отделения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

ственном значении данных цитокинов при оценке неврологических нарушений [6—12]. В то же время в литературе отсутствуют работы, посвященные сравнительной оценке содержания медиаторов межклеточного взаимодействия у детей, перенесших состояние гипоксии, в отсутствие и при наличии перинатальной патологии инфекционного и неинфекционного генеза.

Цель исследования: определение уровня про- и противовоспалительных медиаторов в динамике раннего периода адаптации у детей с перинатальной патологией, перенесших асфиксию при рождении.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинико-лабораторное обследование 53 доношенных новорожденных с осложненным течением раннего неонатального периода: 18 детей с внутриутробными инфекциями (1-я группа), 20 новорожденных с перинатальным поражением ЦНС (2-я группа) и 15 детей, перенесших при рождении асфиксию и не имеющих инфекционной и неврологической патологии (3-я группа). Группу контроля составили 30 здоровых новорожденных с физиологическим течением раннего периода адаптации. Критериями исключения явились врожденные пороки развития, недоношенность, травматические поражения ЦНС.

Определение уровня медиаторов межклеточного взаимодействия (про- и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы) в пуповинной и периферической крови (на 5—7-е сутки жизни) проводили методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями фирм-производителей: содержание IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, интерферона (IFN)- γ , TNF- α оценивали с использованием наборов фирмы «Bender Medsystems» (Австрия); концентрацию С-реактивного протеина — с помощью тест-систем фирмы «Biomerica» (США), уровень лактоферрина — с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия), содержание ферритина — с помощью наборов фирмы «Orgentec» (Германия). Детекцию результатов исследования проводили на иммуноферментных анализаторах «Victor» фирмы «LKB Wallac» и «Multiskan MCC/340» фирмы «Labsystems» (Финляндия).

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6.0. Результаты исследования выражали в медианах и квартилях (нижнего — P25% и верхнего P75%). Для оценки достоверности различий между группами применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Уровень значимости различий между группами (p) с учетом поправки Бонферрони принимали за 0,017. Для оценки зависимости между количест-

венными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена, между качественными и количественными переменными — коэффициент корреляции Кендалл-тау. Для оценки корреляционных взаимосвязей принимали уровень значимости $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети родились доношенными в сроке гестации $39,2 \pm 1,1$ нед. При клинической оценке состояния новорожденных было установлено, что большинство детей основных групп родились в состоянии асфиксии умеренной степени тяжести. Асфиксия тяжелой степени зафиксирована у 3 (16,7%*) детей в 1-й группе, у 4 (20%) — во 2-й группе и у 1 (13,3%) — в 3-й группе. В проведении реанимационных мероприятия нуждались 8 (44,4%), 11 (55%) и 1 (13%) ребенок по группам соответственно.

На второй этап выхаживания в отделение ранней реабилитации новорожденных были переведены практически все дети 1-й и 2-й групп и 1 ребенок из 3-й группы. Количество койко-дней, проведенных в стационаре, у детей 1-й и 2-й групп составляло $17,5 \pm 6,2$ и $14,9 \pm 5,9$. Дети 3-й группы и группы контроля были выписаны домой на 5—7-е ($5,6 \pm 1,1$) сутки жизни.

Результаты иммунологического обследования детей показали, что характерным признаком для новорожденных основных групп явилось достоверное снижение уровня IL-1 β в пуповинной крови (в 1,6 раза — в 1-й и 2-й группах, в 1,9 раза — в 3-й группе) и TNF- α (в 1,8 раза — в 1-й группе, в 2,4 раза во 2-й и 3-й группах) по сравнению с показателями у здоровых детей, что может свидетельствовать об угнетении функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального звена, относящегося к системе врожденного иммунитета (см. таблицу). В то же время концентрация IFN- γ у этих новорожденных более чем в 6 раз превышала значения медианы группы контроля, а уровень IL-10 был достоверно снижен, что указывало на смещение цитокинового баланса в сторону развития Th-1-зависимого иммунного ответа и сопровождалось достоверно высоким уровнем IL-6.

Вместе с тем выраженность развития иммунных реакций в зависимости от патологического состояния была различной. В пуповинной крови детей с клиническими проявлениями внутриутробных инфекций отмечались наиболее высокие значения концентрации IL-6 и IL-8, что могло быть связано с антенатальной активацией цитокиновой системы плода, стимулом которой являлся внутриматочный инфекционно-воспалительный процесс. Значение медианы данных показателей превышало таковые у детей 2-й и 3-й групп в 15 раз (IL-6), 6,7 и 15,2 раза

* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей в группах меньше 100.

Таблица. Содержание про- и противовоспалительных медиаторов [Me (P25—P75)] в пуповинной и периферической крови детей с осложненным течением раннего периода адаптации

Показатель	Сутки жизни	Группа				Уровень значимости (p)
		1-я (n=18)	2-я (n=20)	3-я (n=15)	4-я — контрольная (n=30)	
IL-1β, пг/мл	1	2,09 (1,72—2,19)*	2,19 (1,99—3,71)*	1,8 (1,62—1,99)*	3,44 (3,24—3,77)	$p_{1-3}=0,002$
	5	2,04 (1,66—3,68)	2,28 (1,99—2,47)	1,9 (1,62—2,18)*	3,43 (2,79—3,68)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
IL-6, пг/мл	1	529,65 (130,97—565,35)*	46,78 (29,84—99,91)*	34,62 (20,21—80,03)*	6,0 (3,97—12,6)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,03$
	5	9,18 (4,84—15,95)	12,6 (5,74—46,21)*	4,73 (7,12—6,66)	4,71 (3,99—7,32)	$p_{2-3}=0,035$
IL-8, пг/мл	1	383,8 (183,2—695,8)*	56,95 (28,88—174,73)*	25,24 (10,99—45,29)	15,6 (9,92—17,55)	$p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,003$
	5	318,5 (58,39—768—55)*	164,25 (27,53—591,27)*	9,93 (7,09—14,18)*	17,06 (10,28—30,81)	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,007$
TNF-α, пг/мл	1	17,02 (13,57—23,86)*	12,97 (11,47—14,77)*	13,12 (11,54—14,69)*	31,0 (27,5—33,5)	$p_{1-2}=0,04$
	5	15,82 (13,27—21,39)*	17,78 (12,52—21,39)*	17,18 (12,97—20,79)*	25,3 (17,18—30,2)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
IFN-γ, пг/мл	1	9,5 (9,5—10,76)*	9,5 (5,28—9,85)*	9,33 (8,15—9,85)*	1,4 (0,87—2,09)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
	5	10,16 (9,15—11,42)*	9,94 (9,22—10,74)*	9,54 (8,89—11,16)*	1,4 (1,0—9,14)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
IL-4, пг/мл	1	1,79 (1,68—2,93)*	3,04 (1,79—3,67)	1,79 (1,57—2,66)*	3,33 (3,03—3,59)	$p_{1-2}=0,03$
	5	1,98 (1,73—2,08)*	1,68 (1,36—2,14)*	1,68 (1,474—2,11)*	2,84 (2,06—3,48)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
IL-10, пг/мл	1	1,38 (1,04—2,078)*	1,73 (0,88—3,43)*	1,21 (0,96—1,65)*	5,07 (3,9—5,85)	$p_{1-2}=0,022$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
	5	1,29 (1,21—1,56)*	1,21 (1,04—2,25)*	1,21 (1,04—1,73)*	4,95 (1,69—4,38)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
CRP, мг/л	1	5,3 (1,3—10,6)*	0,3 (0,3—1,95)	0,55 (0,3—2,04)	0,1 (0,05—0,1)	$p_{1-2}=0,022$ $p_{1-3}=0,008$
	5	3,9 (3,4—4,3)*	4,3 (2,65—9,3)*	1,5 (1,0—2,7)	0,75 (0,36—1,85)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,021$ $p_{2-3}=0,03$
Лактоферрин, нг/мл	1	2096,8 (1151,5—2317,2)*	720,2 (374,3—901,0)	626,71 (374,3—901,0)	511,0 (262,0—1410,0)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,001$
	5	1062,2 (583,8—1549,9)*	1003,1 (643,7—1549,9)*	496,03 (461,9—62,5,2)	415,5 (268,9—638,9)	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,0001$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,002$
Ферритин, нг/мл	1	193,0 (140,7—250,6)*	79,5 (75,77—89,84)	125,8 (79,5—154,2)	118,0 (102,95—130,75)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
	5	315,7 (259,3—350,7)*	332,85 (191,9—435,45)*	286,15 (176,15—364,9)	160,0 (87,15—284,55)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$

Примечание. $p_{1-2, 1-3, 2-3}$ — уровень значимости между основными группами; * — статистически значимые различия с группой контроля, $p<0,01$. CRP — С-реактивный протеин.

соответственно (IL-8). С группой контроля разница в содержании этих цитокинов составляла 88 и 24 раза соответственно. В то же время наряду со снижением уровня IL-10 у этих детей зарегистрировано уменьшение концентрации IL-4.

Известно, что первичные медиаторы межклеточного взаимодействия, в особенности IL-6, активируют белковосинтетическую функцию печени и стимулируют усиленную выработку белков острой фазы. Повышенное содержание острофазных белков (С-реактивного протеина, лактоферрина и ферритина) в пуповинной крови было обнаружено только у новорожденных с внутриутробными инфекциями, что свидетельствует о развитии воспалительного иммунного ответа и косвенно подтверждается определением сильных корреляционных связей между наличием клинических проявлений и концентрацией в пуповинной крови провоспалительных медиаторов: IL-6 ($r=0,58$; $p<0,0001$), IL-8 ($r=0,59$; $p<0,0001$), С-реактивного протеина ($r=0,70$; $p<0,0001$), лактоферрина ($r=0,60$; $p<0,0001$), ферритина ($r=0,43$; $p=0,006$).

У детей с перинатальным поражением ЦНС (2-я группа) уровень IL-6 и IL-8 в пуповинной крови также превышал аналогичные значения показателей новорожденных 3-й группы и группы контроля, что, вероятно, обусловлено стимуляцией иммунокомпетентных клеток мозговыми антигенами, попадающими в системный кровоток в результате гибели нейронов вследствие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Однако уровень данных цитокинов у новорожденных 2-й группы был достоверно ниже, чем у детей с инфекционной патологией (1-я группа). При этом содержание белков острой фазы не отличалось от такового у здоровых новорожденных, что, по-видимому, обусловлено отсутствием снижения основного противовоспалительного цитокина IL-4, главной функцией которого является блокирование не только спонтанной, но и индуцированной продукции провоспалительных цитокинов, а также супероксидных радикалов. Наличие неврологических нарушений у этих детей положительно коррелировало с уровнем IL-4 ($r=0,39$; $p=0,007$) и отрицательно — с содержанием острофазных белков (С-реактивным протеином — $r= - 0,32$; $p=0,04$, лактоферрином — $r= - 0,32$; $p=0,04$ и ферритином — $r= - 0,46$; $p=0,01$).

У детей, родившихся в асфиксии и не имеющих перинатальной патологии, концентрация IL-8 была сопоставима со значениями у здоровых детей, уровень IL-4 был достоверно снижен. Содержание IL-6, хотя и превышало аналогичные параметры группы контроля, однако было статистически значимо ниже, чем у новорожденных 1-й и 2-й групп.

К завершению раннего периода адаптации в периферической крови детей, перенесших асфиксию при рождении, отмечалось снижение концентрации

IL-4. Уровень TNF- α и IL-10 оставался достоверно низким, содержание IFN- γ — высоким по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых детей.

Наряду с выявленными изменениями у новорожденных с внутриутробными инфекциями концентрация IL-1 β и IL-6 была сопоставима с параметрами у здоровых детей, в то же время содержание IL-8 и острофазных белков сохранялось на достоверно высоком уровне. Статистически значимыми оставались корреляции между содержанием IL-8, а также ферритина в периферической крови с клиническими проявлениями внутриутробных инфекций ($r=0,42$; $p=0,0003$ и $r=0,56$; $p<0,0001$).

У новорожденных 2-й группы содержание IL-1 β также не отличалось от значений контрольной группы. Концентрация IL-6 в динамике раннего периода адаптации, хотя и снижалась, однако превышала таковую у здоровых детей. В то же время содержание IL-8 не только не проявляло тенденции к снижению, но и продолжало нарастать относительно первоначального уровня, что может вносить вклад в риск развития церебрального вазоспазма. Данный факт имеет глубокую патофизиологическую основу в связи с выраженными свойствами IL-8 как специфического хемоаттрактанта по отношению к нейтрофилам и, следовательно, мощного провоспалительного фактора, способствующего повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарастанию отека головного мозга, что, вероятно, предопределяет риск реализации неврологической патологии. Необходимо отметить, что у новорожденных этой группы к 5–7-м суткам жизни регистрировалось снижение концентрации IL-4, повышение в 4 раза содержания С-реактивного протеина и ферритина, а также в 1,4 раза уровня лактоферрина относительно показателей группы контроля. При этом концентрация С-реактивного протеина, IL-6, IL-8 и ферритина в периферической крови новорожденных положительно коррелировала с наличием неврологических нарушений ($r=0,36$, $p=0,003$; $r=0,32$, $p=0,006$; $r=0,12$, $p=0,009$ и $r=0,60$, $p<0,0001$ соответственно).

У детей, перенесших асфиксию при рождении и не имеющих перинатальной и инфекционной патологии, содержание IL-6 в периферической крови к завершению раннего периода адаптации не отличалось от такового у здоровых детей, а концентрация IL-1 β и IL-8 была в 2 раза ниже параметров контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют заключить, что снижение уровня IL-1 β , TNF- α , IL-10, сопряженное с повышением содержания IFN- γ и IL-6 в пуповинной крови, у всех новорожденных, перенесших при рождении асфик-

сию, является признаком гипоксических изменений. Прогностически значимыми маркерами перинатальной патологии инфекционного и неинфекционного генеза является достоверно высокое содержание IL-8 в пуповинной и периферической крови новорожденных на протяжении первой недели жизни и повышение показателя С-реактивного протеина на 5–7-е сутки жизни.

Отличительным признаком, характеризующим цитокиновый профиль детей с внутриутробными инфекциями, служит гиперцитокинемия (уровень

IL-6 и IL-8 более 70 пг/мл) при рождении в сочетании с высокой концентрацией острофазных белков, сохраняющейся на протяжении раннего периода адаптации. Особенности развития иммунного ответа у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС является достоверное увеличение содержания IL-8 в течение первой недели жизни и концентрации С-реактивного протеина на 5–7-е сутки жизни, что указывает на активацию факторов врожденного иммунитета и высокую вероятность реализации неврологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3: 2: 16–23. (Simbircev A.S. Cytokines: classification and biological functions. Tsitokiny i vospalenie 2004; 3: 2: 16–23.)
2. Кан Н.Е. Современная диагностика внутриутробной инфекции. Пробл репрод 2004; 5: 42–46. (Kan N.E. Modern diagnostics of intrauterine infection. Problemy reproduktivii 2004; 5: 42–46.)
3. Эстрин В.В., Ефанова Е.А., Пухтинская М.Г. Способ ранней диагностики сепсиса у новорожденных. Патент на изобретение RU №2180119, 27.02.2002. (Jestrin V.V., Efanova E.A., Puhtinskaja M.G. Method for early diagnosis of sepsis in newborns. Patent for invention № 2180119 RU, 27.02.2002.)
4. Моллаева Н.О., Насруллаева Г.М., Гулиев Н.Д. Изучение цитокинового статуса у новорожденных и детей грудного возраста с внутриутробными инфекциями. Медицинские новости 2011; 2: 98–100. (Mollaeva N.O., Nasrullaeva G.M., Guliev N.D. Studying the cytokine status in newborns and infants with pre-natal infections. Meditsinskie novosti 2011; 2: 98–100.)
5. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление 2009; 8: 1: 10–17. (Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of the flow and outcome of the infection. Tsitokiny i vospalenie 2009; 8: 1: 10–17.)
6. Рогалева Т.Е., Терешков П.П., Федосеева Т.А., Макарова Н.А. Роль цитокинов в развитии церебральных поражений у новорожденных от матерей с гестозами. Забайкальский медицинский вестник 2007; 2: 21–25. (Rogaleva T.E., Tereshkov P.P., Fedoseeva T.A., Makarova N.A. The role of cytokines in the development of cerebral damage in newborn infants of mothers with the gestosis. Zabajkal'skij meditsinskij vestnik 2007; 2: 21–25.)
7. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода. Педиатрия 2007; 86: 1: 116–118. (Aleksandrova Ju.N. The role system of cytokines in the pathologies of the perinatal period. Pediatriya 2007; 86: 1: 116–118.)
8. Беликова М.Э., Сотникова Н.Ю., Чаша Т.В. и др. Иммунологические проблемы у новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы. Иваново: ОАО Изд-во «Иваново» 2010; 240. (Belikova M.E., Sotnikova N.Ju., Chasha T.V. et al. Immunological problems in infants with perinatal diseases of the central nervous system. Ivanovo: ОАО Izd-vo "Ivanovo" 2010; 240.)
9. Громада Н.Е. Изменения уровня цитокинов и показателей кариометрии у новорожденных с перинатальной гипоксией. Рос иммунол журн 2008; 3: 87–91. (Gromada N.E. Changes in the levels of cytokines and indices of kariometrii in infants with perinatal hypoxia. Ros immunol zhurn 2008; 3: 87–91.)
10. Kassal R., Anwar M., Kashlan F. et al. Umbilical vein interleukin-6 levels in very low birth weight infants developing intraventricular hemorrhage. Brain Dev 2005; 27: 483–487.
11. Clarke M., Newton R.W., Klapper P.E. et al. Child-hood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 6: 294–300.
12. Aly H., Khashaba M.T., El-Ayouty M. et al. IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. Brain Dev 2006; 28: 3: 178–182.

Поступила 18.11.13

Клиническая и микробиологическая эффективность ванкомицина в комплексном лечении новорожденных детей с вентиляторассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными кокками

М.В. Кушнарева, Г.М. Дементьева, А.Ю. Герасимов

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Родильный дом № 15, Москва

The clinical and microbiological efficacy of vancomycin in the combination treatment of newborns with ventilator-associated pneumonia caused by gram-positive cocci

M.V. Kushnareva, G.M. Dementyeva, A.Yu. Gerasimov

Research Clinical Institute of Pediatrics; Maternity Hospital Fifteen, Moscow

Статья посвящена проблеме нозокомиальной «вентиляторассоциированной пневмонии», обусловленной грамположительными кокками у доношенных и недоношенных новорожденных детей и изучению клинико-микробиологической эффективности антибиотика ванкомицина. Обследованы 13 доношенных и 46 недоношенных новорожденных детей. У большинства (у 78—93%) детей выявлена моноинфекция, обусловленная грамположительными кокками, преимущественно *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus faecalis*. Ванкомицин был высокоэффективен в отношении кокковой микрофлоры при минимальной ингибирующей концентрации (МИК) <2 мкг/мл в отношении стафилококков и стрептококков группы В у 46 детей, умеренно эффективен при МИК ≥4 мкг/мл, но ≤8 мкг/мл для *E. faecalis* у 9 детей и неэффективен или низкоэффективен при МИК ≥16 мкг/мл для *E. faecium* у 4 детей. Однако на 5—7-й день заболевания у 41% детей происходило вторичное инфицирование госпитальными штаммами грамотрицательных микроорганизмов (преимущественно *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosae*), обусловливающих, как правило, микстинфекцию. В этой связи у большинства детей ванкомицин назначали в сочетании с бета-лактамами антибиотиками или амикацином.

Ключевые слова: дети, новорожденные, пневмония, ванкомицин.

The paper deals with nosocomial ventilator-associated pneumonia caused by gram-positive cocci in full-term and preterm newborns and with a trial of the clinical and microbiological efficacy of the antibiotic vancomycin. Thirteen full-term neonates and 46 preterm ones were examined. Most newborn infants (78—93%) were found to have mono-infection caused by gram-positive cocci, mainly *Staphylococcus spp.* and *Enterococcus faecalis*. Vancomycin was highly effective against the coccal microflora with the minimum inhibitory concentration (MIC) of <2 µg/ml against *Staphylococcus spp.* and Group B *Streptococcus* in 46 newborns, moderately effective with the MIC of ≥4 µg/ml, but ≤8 µg/ml against *Enterococcus faecalis* in 9 infants and ineffective or lowly effective with the MIC of ≥16 µg/ml against *Enterococcus faecium* in 4 infants. However, secondary infection caused by the hospital strains of gram-negative microorganisms (predominantly *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosae*) generally inducing mixed infection occurred in 41% of the infants on 5—7 day of the disease. In this connection, most children were given vancomycin in combination with beta-lactam antibiotics or amikacin.

Key words: infants, neonates, pneumonia, vancomycin.

В настоящее время проблеме эффективного лечения тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных детей продолжает уделяться большое внимание. Это связано с тем, что младенческая смертность по-прежнему остается высокой и составляет в России, по оценке ВОЗ, 7,6 на 1000 родившихся живыми детей, при этом на долю тяжелой инфекции в структуре причин не-

натальной смертности приходится около 36% [1, 2]. Применение инвазивных методов лечения и, прежде всего, аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у новорожденных детей при снижении противоинфекционной защиты вследствие незрелости иммунной системы может привести к развитию «ИВЛ-ассоциированной» пневмонии и сепсиса [3—6]. Эффективное лечение этой тяжелой инфекционной патологии должно базироваться на знании ее этиологической структуры и правильном выборе антибиотиков, активных в отношении возбудителей.

В течение последних десяти лет отмечается рост инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе ИВЛ-ассоциированной пневмонии, обусловленных госпитальными штаммами грамположительных кокков с множественной устойчивостью к антибиотикам [3, 7—9]. Большинство

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:71–77

Адрес для корреспонденции: Кушнарева Мария Васильевна — д.б.н., гл.н.с. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста МНИИ педиатрии и детской хирургии

Дементьева Галина Михайловна — д.м.н., проф., гл.н.с. того же отделения 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Герасимов Александр Юрьевич — зав. отделением реанимации новорожденных детей родильного дома № 15 Москвы

115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 13А

этих возбудителей, как правило, сохраняет чувствительность к антибиотику ванкомицину, который является препаратом выбора при лечении грамположительной инфекции [7, 10]. Однако лечение ванкомицином не всегда позволяет достигнуть быстро и стойкого эффекта у новорожденных детей с тяжелой пневмонией, что диктует необходимость проведения более глубокого исследования его эффективности при этом заболевании и выявления причин, не позволяющих достигнуть ожидаемого положительного результата.

Цель исследования: определить клиническую и микробиологическую эффективность ванкомицина у новорожденных детей различного гестационного возраста с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, вызванной грамположительными кокками.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 59 новорожденных детей с гестационным возрастом при рождении от 28 до 40 нед и массой тела от 920 до 3700 г. У всех детей, находившихся на аппаратной ИВЛ по поводу дыхательных расстройств, развилась ИВЛ-ассоциированная пневмония. Эти дети были разделены на три группы в зависимости от массы тела и гестационного возраста при рождении. В 1-ю группу вошли 13 доношенных новорожденных детей с массой тела от 2900 до 3620 г ($M \pm m = 3409 \pm 129,4$ г) и гестационным возрастом от 38,5 до 40 нед ($M \pm m = 39,3 \pm 0,31$). Во 2-ю группу включены 14 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1750 г (от 980 до 1750 г, $M \pm m = 1307 \pm 1,27$ г) и гестационным возрастом от 28 до 32 нед ($M \pm m = 30,7 \pm 1,47$ нед). В 3-й группе было 32 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1750 г (от 1751 до 2550 г, $M \pm m = 2043 \pm 57,2$ г) и гестационным возрастом от 32,5 до 36 нед ($M \pm m = 33,96 \pm 0,99$). По тяжести заболевания группы детей были репрезентативными. У 45 детей пневмония развилась на 4-е сутки жизни, у 14 — на 5–7-е сутки жизни. У всех пациентов течение пневмонии было тяжелым.

Все новорожденные получали антибактериальную, посиндромную, инфузионную терапию, заместительную иммунотерапию внутривенными иммуноглобулинами и парентеральное питание. Курс ванкомицина начинали на 4–7-е сутки жизни. Первая доза антибиотика составляла 15 мг/кг, последующие дозы — 10 мг/кг каждые 12 ч в течение 1-й недели их жизни, начиная со 2-й недели жизни — каждые 8 ч. Ванкомицин вводили внутривенно медленно (в течение не менее 60 мин). Курс составлял в 1-й группе от 6 до 16 дней ($M \pm m = 9,3 \pm 0,98$ дня), во 2-й — от 8 до 22 дней ($M \pm m = 13,5 \pm 1,15$ дня), в 3-й — от 7 до 20 дней ($M \pm m = 10,1 \pm 1,93$ дня). У 4 новорожденных ванкомицин назначали в виде монотерапии,

а у 55 детей — в сочетании с бета-лактамами антибиотиками или амикацином.

Микробиологический посев трахеобронхиального аспирата, крови, спинномозговой жидкости осуществлялся стандартным методом на широкий набор питательных сред для выявления аэробных и факультативных микроорганизмов. Выделенные бактериальные и грибковые культуры идентифицировали до рода и вида общепринятыми методами [11, 12]. Количество микроорганизмов, выделенных из трахеобронхиального аспирата, выражали в виде десятичного логарифма (lg/мл) в 1 мл аспирата. Этиологически значимым считали количество микробных клеток в трахеобронхиальном аспирате, равное $\lg 4$ /мл и выше [12]. В исследование были включены только дети с установленной этиологией ИВЛ-ассоциированной пневмонии, обусловленной грамположительными кокками. Посевы трахеобронхиального аспирата проводили до назначения ванкомицина, затем на 3, 5, 7–10-й дни лечения у всех детей, а также у некоторых пациентов на 14–16-й и 18–21-й дни заболевания при его затяжном течении. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли методом диффузии в агар с помощью стандартных наборов дисков (Научно-исследовательский центр фармакотерапии, Санкт-Петербург) и дополнительно к ванкомицину методом серийных разведений в жидкой питательной среде [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования этиологической структуры ИВЛ-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей представлены в табл. 1–3. Как видно из табл. 1, спектр возбудителей практически не различался в исследуемых группах. У подавляющего большинства детей (у 60–85%) из трахеобронхиального аспирата были выделены стафилококки. Все штаммы стафилококков обладали гемолизующим свойством, что является одним из факторов патогенности. С меньшей частотой (у 16–31%) высевались энтерококки и крайне редко — стрептококк группы В. Как правило, ИВЛ-ассоциированная пневмония представляла собой грамположительную моноинфекцию (у 78–93%) и только у 7–22% детей — микстинфекцию, обусловленную сочетанием грамположительных кокков с грамотрицательными бактериями. Последние были представлены госпитальными штаммами энтеробактерий, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Acinetobacter junii*. Только в 3-й группе у 3 пациентов высевались бактерии совместно с грибами рода *Candida*, что было довольно редким сочетанием (частота высева в 3-й группе $P=0,09$, а среди всех детей, включенных в настоящее исследование, $P=0,05$).

Положительный микробиологический эффект имел место у большинства детей (у 92–97%) На 3–5-е

Таблица 1. Микроорганизмы, выделенные из трахеобронхиального аспирата в первом посеве у 59 новорожденных детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией

Микроорганизмы	1-я группа (n=13)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=32)	
	n_1	P	n_1	P	n_1	P
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1	0,07	2	0,06
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	0,3	4	0,29	13	0,41
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	0,3	6	0,43	12	0,38
<i>Streptococcus B</i>	0	0	0	0	1	0,03
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	0,23	2	0,14	4	0,125
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0,08	2	0,14	1	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,08	0	0	1	0,03
<i>E.coli</i>	0	0	0	0	2	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,08	0	0	2	0,06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,08	0	0	1	0,03
<i>Candia spp.</i>	0	0	0	0	3	0,09
<i>Acinetobacter junii</i>	1	0,08	0	0	1	0,03
Моноинфекция	9	0,92	13	0,93	25	0,78
Ассоциации бактерий (грам+ и грам–/грам+)	4	0,3	1	0,07	4	0,125
Ассоциации бактерий и грибов	0	0	0	0	3	0,09

Примечание. Здесь и в табл. 2: n_1 — число выделенных штаммов; P — частота выделения штаммов в группе.

Таблица 2. Микроорганизмы, выделенные из трахеобронхиального аспирата в последующих посевах у новорожденных детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией (вторичное инфицирование)

Микроорганизмы	1-я группа (n=13)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=32)	
	n_1	P	n_1	P	n_1	P
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,08	0	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,08	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0,15	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	1	0,07	1	0,03
<i>E.coli</i>	2	0,15	1	0,07	2	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	1	0,07	1	0,09
<i>Klebsiella oxitoca</i>	0	0	1	0,07	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,08	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	0,31	4	0,29	6	0,19
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,08	1	0,07	2	0,06
<i>Candia spp.</i>	2	0,15	2	0,14	3	0,09
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	0	0	1	0,03
Моноинфекция	0	0	1	0,07	0	0
Ассоциации грам+ и грам– бактерий	4	0,31	1	0,07	1	0,03
Ассоциации только грам+ бактерий	0	0	0	0	0	0
Ассоциации только грамм– бактерий	1	0,08	2	0,14	4	0,125
Ассоциации бактерий грам+, грам– и грибов	2	0,15	2	0,14	3	0,09
Количество детей, у которых была смена возбудителя	7	0,54	6	0,43	9	0,28

сутки лечения отмечалась полная элиминация из дыхательных путей грамположительных возбудителей или снижение их титра в $10-1000$ раз (от этиологически значимых величин $\lg 4-7$ до $\lg 1-2$) с последующим постепенным снижением их количества до отсутствия в очаге воспаления (см. табл. 3). Однако отсутствие микробиологического эффекта на 5–7-й день лечения отмечалось у одного ребенка в каждой группе. При этом недоношенного ребенка первоначальный высокий титр возбудителя в трахеобронхиальном аспирате ($\lg 5$) не изменился, а у 2 недоношенных детей повысился с $\lg 4$ до $\lg 5-6$. Во всех указанных случаях отсутствия микробиологического эффекта ванкомицина из трахеобронхиального аспирата высеивались штаммы *E. faecium* с минимальной подавляющей концентрацией антибиотика >16 мкг/мл. У этих же трех детей на 5–7-е сутки заболевания происходила массивная контаминация дыхательных путей госпитальными штаммами грамотрицательных бактерий.

Нужно отметить, что вторичное инфицирование в эти же сроки наблюдалось у 7 детей в 1-й группе ($P=0,46$), у 6 детей — во 2-й группе ($P=0,42$) и у 9 детей — в 3-й группе ($P=0,28$) (см. табл. 2). Как правило, выявлялись грамотрицательные возбудители — представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, редко *Candida spp.* с частотой от 0,09 до 0,31 и в единичном случае — *Acinetobacter baumannii* (у 1 ребенка 3-й группы). Наиболее часто встречалась *Pseudomonas aeruginosa* — от 0,19 до 0,31. Вторичное инфицирование грамположительными кокками отмечалось очень редко. У 2 детей это были стафилококки, которые обнаруживались в трахеобронхиальном аспирате после курса ванкомицина, а у 4 новорожденных выявлялись энтерококки, причем у 2 доношенных детей — *E. faecalis* также после курса ванкомицина и у 2 недоношенных детей — *E. faecium* на 7-й день лечения этим антибиотиком. При вторичном инфицировании в отличие от первичной инфекции, как правило, выявлялись ассоциации возбудителей (у всех детей 1-й и 3-й групп и у 5 из 6 детей во 2-й группе).

В исследуемых группах довольно редко выявля-

лась третья смена возбудителя ИВЛ-ассоциированной пневмонии у детей с продленной аппаратной вентиляцией легких (от 10 до 22 дней). Это можно связать с длительным применением инвазивных мероприятий и пребыванием в стационаре, выраженной морфофункциональной незрелостью, снижением противоинфекционных защитных сил организма на фоне затяжного инфекционного процесса и применения дексазона. Третичное инфицирование было у 2 детей в 1-й группе, у 1 ребенка во 2-й группе и у 3 детей в 3-й группе. У 1 ребенка в 1-й группе выделен штамм *St. aureus*, у всех остальных обследованных детей — грамотрицательные микроорганизмы с преобладанием *P. aeruginosa*.

У 13 детей были сделаны посевы ликвора, которые оказались стерильными. Кровь на стерильность исследовали у всех новорожденных. Среди доношенных отрицательные посевы были у 11 детей ($P=0,85$), а у 2 детей ($P=0,15$) высеивался *S. haemolyticus*. Во 2-й группе отрицательные посевы были у 12 детей ($P=0,86$), а у 2 детей ($P=0,14$) — положительные гемокультуры, в том числе у одного ребенка высеивался *S. haemolyticus*, а у второго — *S. epidermidis*. В 3-й группе у 30 детей ($P=0,94$) кровь была стерильная, у одного ребенка высеивался *S. haemolyticus*, а у второго грибы рода *Candida*. На 5–7-е сутки лечения ванкомицином грамположительные кокки не выделялись из крови ни в одном случае. Ребенок, у которого в гемокультуре были обнаружены грибы, получал дополнительно лечение амфотерицином В.

Высокая частота смены возбудителя сопровождалась длительной антибактериальной терапией с назначением от 2 до 5 курсов антибиотиков (в среднем 3 курса). При этом учитывался видовой состав микрофлоры, заселявшей дыхательные пути, и ее чувствительность к антибиотикам.

Исследование чувствительности возбудителей пневмонии к антибиотикам показало следующие результаты. Минимальная ингибирующая концентрация ванкомицина в отношении 10 штаммов *E. faecalis* была 4–8 мкг/мл, а 6 штаммов *E. faecium* — >16 мкг/мл.

Таблица 3. Микробиологическая эффективность ванкомицина у новорожденных детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными возбудителями

Показатель эффективности	1-я группа (n=13)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=32)	
	n_1	P	n_1	P	n_1	P
Снижение титра возбудителя	4	0,31	3	0,21	8	0,25
Полное выведение возбудителя	8	0,62	10	0,71	23	0,72
Отсутствие эффекта,	1	0,08	1	0,07	1	0,03
В том числе:						
титр возбудителя не изменился	1	0,08	0		0	
повышение титра возбудителя	0		1	0,07	1	0,03

Примечание. n_1 — количество детей с наличием признака; P — частота встречаемости признака.

Минимальная ингибирующая концентрация ванкомицина в отношении 21 штамма *S. haemolyticus* равна 1 мкг/мл, в том числе 5 штаммов были метициллинчувствительные, а 16 — метициллинустойчивые. Минимальная ингибирующая концентрация штамма *Streptococcus* группы В составляла 0,5 мкг/мл. Из 22 штаммов *S. epidermidis* два были метициллинчувствительными с минимальной ингибирующей концентрацией 0,5 и 1,0 мкг/мл, а 20 штаммов — с минимальной ингибирующей концентрацией 2,0 мкг/мл. У 4 штаммов *S. aureus* (метициллинустойчивые) минимальная ингибирующая концентрация была 2 мкг/мл.

Чувствительность грамположительных кокков к другим антибиотикам распределилась следующим образом. Четыре штамма *S. aureus* были чувствительны к тейкоплатину/клавуланату и линезолиду. Все штаммы *S. epidermidis* (метициллинустойчивые) были чувствительны к тейкоплатину/клавуланату и линезолиду, из них 9 штаммов сохраняли чувствительность к рифампицину, амикацину, а 4 штамма — к ко-тримоксазолу и цефалоспорином II поколения. Пять штаммов *S. haemolyticus* (метициллинчувствительные) и 2 штамма *S. epidermidis* (также метициллинчувствительные) были чувствительны к зивоксу, тейкоплатину/клавуланату, рифампицину, амикацину, цефалоспорином II поколения, ампициллину, оксациллину и цiproфлоксацину. Двадцать штаммов *S. haemolyticus* (метициллинустойчивые) сохраняли чувствительность к линезолиду и тейкоплатину/клавуланату, из них 4 штамма были также чувствительны к ампициллину, оксациллину, цефалоспорином II поколения, рифампицину и цiproфлоксацину. Все энтерококки были чувствительны к линезолиду, а некоторые штаммы — к карбапенемам, амоксициллину и тейкоплатину.

Энтеробактерии были чувствительны к карбапенемам, цефалоспорином III и IV поколений и амикацину, *Stenotrophomonas maltophilia* — к ко-тримоксазолу и тикарцину/клавуланату, *Acinetobacter spp.* — к тикарцину/клавуланату, тобрамицину, ампициллину/сульбактаму, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, тиенаму. Все 17 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* были чувствительны к колистину, 9 штаммов — к амикацину, тикарциллину, пиперациллину/тазобактаму, цефепиму и карбапенемам. Таким образом, подавляющее большинство возбудителей ИВЛ-ассоциированной пневмонии были полирезистентны ко многим антибиотикам, сохраняя чувствительность лишь к некоторым из них.

Характеристика течения пневмонии у новорожденных детей представлена в табл. 4. Как видно, существенных различий в характере течения заболевания у доношенных детей и недоношенных с массой тела при рождении более 1750 г не выявлено. Однако ИВЛ-ассоциированная пневмония у детей с массой тела при рождении менее 1750 г была более продолжи-

тельной, чем у детей с большей массой при рождении. Также у этих детей увеличивалась длительность антибактериальной и инфузионной терапии, пребывания в кувезе и в стационаре. Этим детям позже начинали вскармливать через соску и прикладывать к груди, у них позже наступало выздоровление, чем у более зрелых новорожденных. Кроме того, у детей с малой массой при рождении более длительно сохранялось тяжелое и среднетяжелое состояние и было более продолжительным зондовое питание, чем у доношенных.

У большинства детей (у 92—94%) в остром периоде ИВЛ-ассоциированной пневмонии отмечался лейкоцитоз $11,8\text{--}26,6 \cdot 10^9/\text{л}$. У 10 детей в крови появлялись юные формы лейкоцитов, а у 16 увеличивалось содержание палочкоядерных нейтрофилов до 8—14%. Только у одного ребенка с массой тела 1120 г на 13-й день лечения ванкомицином в сочетании с меропенемом отмечалась тенденция к снижению количества лейкоцитов до $6,7 \cdot 10^9/\text{л}$.

Клиническая эффективность ванкомицина, который в большинстве случаев применялся в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия, была высокой и наблюдалась в 1-й группе у 11 детей ($P=0,85$), во 2-й группе — у 11 ($P=0,79$) и в 3-й группе — у 27 ($P=0,84$). Однако лечение этим препаратом не всегда позволяло достигнуть быстрого и стойкого эффекта, что, возможно, связано с недостаточной его концентрацией в очаге воспаления, присоединением к воспалительному процессу грамотрицательных микроорганизмов, а также невысокой его активностью в отношении возбудителей. Вторичное инфицирование госпитальными штаммами грамотрицательных микроорганизмов приводило к более тяжелому и продолжительному течению заболевания. Изучение клинико-микробиологической эффективности ванкомицина показало, что этот антибиотик был высокоэффективен при минимальной ингибирующей концентрации <2 мкг/мл в отношении стафилококков и стрептококка группы В, умеренно эффективен при минимальной ингибирующей концентрации ≥ 4 мкг/л, но ≤ 8 мкг/мл для *E. faecalis* и малоэффективен или неэффективен при минимальной ингибирующей концентрации ≥ 16 мкг/мл для *E. faecium*. При затяжном течении пневмонии, отсутствии микробиологического и желаемого быстрого клинического эффекта при лечении ванкомицином в сочетании с цефалоспорином III и IV поколений или аминогликозидами ванкомицин назначали с меропенемом или с амоксициллином (амоксиклавом) или заменяли линезолидом. Есть сообщения о повышении эффективности ванкомицина в отношении грамположительной инфекции при увеличении его дозы до 40—45 мг/кг в сутки [7, 10]. Однако целесообразность увеличения дозы у новорожденных требует дополнительного исследования.

Развитие осложнений ИВЛ-ассоциированной

Таблица 4. Течение ИВЛ-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=14)	3-я группа (n=32)
Продолжительность ИВЛ в жестких режимах, дни	2,6±0,57	3,0±0,69	3,12±0,41
Общая продолжительность ИВЛ, дни	7,4±1,09	8,9±1,79	5,8±0,68
Длительность очень тяжелого состояния, дни	7,1±1,31	8,9±3,16	6,2±1,45
Длительность тяжелого состояния, дни	16,8±1,93*	29,9±5,16*	18,4±1,66
Длительность среднетяжелого состояния, дни	8,4±0,94*	14,6±2,94*	11,0±1,38
День оценки состояния удовлетворительным	29,9±2,58*	54,4±6,92* [▲]	33,1±2,00 [▲]
Стабильное увеличение массы тела, день жизни	21,7±2,58	22,6±2,64	19,1±1,47
Длительность пребывания в кувезе, дни	19,5±2,46*	40,7±4,62* [▲]	23,8±1,60 [▲]
Длительность зондового питания, дни	17,8±2,27*	34,2±4,78*	21,5±1,76
Начало вскармливания через соску, день жизни	20,7±3,4*	37,8±4,32* [▲]	22,3±1,57 [▲]
Грудное вскармливание, со дня жизни	23,9±1,63*	41,0±6,34* [▲]	27,6±1,72 [▲]
Продолжительность пневмонии, дни	22,6±1,37*	36,6±3,89* [▲]	24,0±1,43 [▲]
Длительность антибиотикотерапии, дни	25,7±2,15*	37,1±2,33* [▲]	25,9±1,43 [▲]
Количество курсов антибиотиков	3,08±0,18	3,4±0,24	3,0±0,16
Длительность инфузионной терапии, дни	23,5±3,35*	34,2±3,06* [▲]	23,5±1,83 [▲]
Длительность лечения ванкомицином, дни	9,3±0,98*	13,5±1,15 [▲]	10,1±0,93 [▲]
Койко-день в отделении реанимации	9,8±1,23	14,9±2,74	11,3±1,84
Койко-день в стационаре	29,9±2,94*	48,6±6,41* [▲]	30,6±0,49 [▲]

Примечание. * — Различия достоверны ($p \leq 0,05$) между 1-й и 2-й группой, [▲] — различия достоверны ($p \leq 0,05$) между 2-й и 3-й группой.

пневмонии отмечалось у половины обследованных детей (табл. 5). Наиболее частыми являлись изменения со стороны крови, которые регистрировались, как правило, в конце курса ванкомицина. Однако эти осложнения мы не можем связать только с применением ванкомицина, так как они могли быть следствием течения инфекционно-воспалительного процесса, который сопровождался инфекционным токсикозом различной степени тяжести. Кроме того, дети наряду с ванкомицином получали комплексное медикаментозное лечение различными группами фармакологических препаратов, а также препараты крови.

На 12–20-й день ИВЛ-ассоциированной пневмонии и лечения ванкомицином у 24 детей развилась анемия: содержание гемоглобина в крови снизилось до 77–108 г/л; в 1-й группе со 144,6±4,15 до 98,8±4,11 г/л, во 2-й группе — со 143,0±4,08 до 95,3±3,01 г/л; в 3-й группе — со 134,5±6,90 до 94,3±2,20 г/л. После окончания курса ванкомицина выявлялась эозинофилия по 6 детей в 1-й и 2-й группах и у 12 детей в 3-й группе. Количество эозинофилов в этих группах составляло в среднем 8,3±0,83, 14,5±2,91, 11,1±1,40% соответственно, с колебаниями от 6 до 29%. Наибольшее увеличение количества эозинофилов отмечалось у детей с малой массой тела во 2-й группе — у 29%, против 14% у доношенных детей и 21% у детей 3-й группы. До лечения ванкомицином количество эозинофилов не превышало 4%. В конце лечения ванкомицином редко выявлялась тромбоцитопения — по одному случаю

в каждой группе, с количеством тромбоцитов $115 \cdot 10^9/\text{л}$, $61 \cdot 10^9/\text{л}$ и $88 \cdot 10^9/\text{л}$.

Среди осложнений ИВЛ-ассоциированной пневмонии довольно часто встречался отек легкого (от 23 до 29% в различных группах), ателектазы (от 16 до 29%). У недоношенных детей формировалась бронхолегочная дисплазия (по 2 ребенка во 2-й и 3-й группах) и пневмоторакс (по 1 ребенку в этих же группах), что можно связать с выраженной незрелостью легочной ткани.

Нужно отметить, что ни в одном случае не развилось такое тяжелое осложнение, как сепсис. Не было также выявлено нарушений со стороны функции почек: у всех детей показатели клинического анализа мочи, диурез, уровень мочевины и креатинина в крови были в пределах возрастной нормы. Обследование слуховой функции у детей методом отоакустической эмиссии не выявило нарушения со стороны слуха ни в одном случае, даже у детей с продолжительной антибактериальной терапией, включавшей лечение ванкомицином в течение 18–22 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, нозокомиальная ИВЛ-ассоциированная пневмония у доношенных и недоношенных новорожденных, обусловленная грамположительными кокками, является, как правило, моноинфекцией. Однако на 5–7-й день

Таблица 5. Осложнения ИВЛ-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей, леченных ванкомицином

Показатель	1-я группа (n=13)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=32)	
	n_1	P	n_1	P	n_1	P
Ателектазы	3	0,23	4	0,29	5	0,16
Пневмоторакс	0	0	1	0,07	1	0,03
Отек легкого	3	0,23	4	0,29	8	0,25
Анемия	6	0,46	7	0,5	11	0,34
Тромбоцитопения	1	0,08	1	0,07	1	0,03
Эозинофилия	6	0,46	6	0,43	12	0,38
Бронхолегочная дисплазия	0	0	2	0,14	2	0,06

Примечание. n — число детей в группе; n_1 — число детей с наличием признака; P — частота встречаемости признака.

заболевания у большинства детей происходит вторичное инфицирование госпитальными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, что приводит к более тяжелому и продолжительному течению заболевания. Изучение клинко-микробиологической эффективности ванкомицина показало, что этот антибиотик высокоэффек-

тивен при минимальной ингибирующей концентрации <2 мкг/мл в отношении стафилококков и стрептококков группы В, умеренно эффективен при минимальной ингибирующей концентрации ≥ 4 мкг/мл, но ≤ 8 мкг/мл для *E. faecalis* и малоэффективен или неэффективен при таковой ≥ 16 мкг/мл для *E. faecium*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суханова Л.П., Бушмелева Н.Н., Сорокина З.Х. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 2013; <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/> (Suhanova L.P., Bushmeleva N.N., Sorokina Z.H. Infant mortality in Russia with position of the believability of the her registration. Electronic scientific journal «Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya» 2013; <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/>)
2. The World Health Report. Make every mother and child count. WHO 2005; 229.
3. Мархулия Х.М., Кушнарева М.В., Дементьева Г.М. и др. Этиология ИВЛ-ассоциированных пневмоний у недоношенных новорожденных. Педиатрия 2005; 3: 36–39. (Marhulija H.M., Kushnareva M.V., Dementjeva G.M. et al. Etiology of neonatal ventilator-associated pneumonia. *Pediatrics* 2005; 3: 36–39.)
4. Дементьева Г.М., Кушнарева М.В., Фролова М.И. и др. Антибактериальное лечение госпитальной пневмонии у недоношенных новорожденных детей. Вестн педиат фармакол и нутрициол 2006; 5: 38–42. (Dementjeva G.M., Kushnareva M.V., Frolova M.I. et al. Antibacterial treatment of nosocomial pneumonia in premature infants. *Vestn pediat farmakol i nutritsiol* 2006; 5: 38–42.)
5. Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics — AAP — Releases New Principles for URI Antibiotics. *Pediatrics* 2013; 132: 1146–1154.
6. Nandyal R.R. Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods. *J Perinat Neonatal Nurs* 2008; 22: 3: 230–237.
7. Schelonka R.L., Scruggs S., Nichols K. et al. Sustained reductions in neonatal nosocomial infections rates following a comprehensive infection control intervention. *J Perinatol* 2006; 26: 176–169.
8. Stroll B.J. The Global Impact of Neonatal Infection. *Clinics in Perinatology* 2006; 24: 1: 1–21.
9. Ungerer R. L. S., Lincetto O., McGuire W. et al. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. In: *The Cochrane Library* 2010; 2: 24.
10. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Раздел «Неонатология». Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. М: Медпрактика 2004; 169–170. (Guide to pharmacotherapy in Pediatrics and pediatric surgery. Eds A.D. Zaregorodcev, V.A. Tobolin. Moscow: Medpraktika 2004; 169–170.)
11. Брико Н.И., Ещина А.С., Филатов Н.Н. и др. Микробиологическая диагностика стрептококковых инфекций. Методические рекомендации. М 1996; 31. (Brico N.I., Eshina A.S., Filatov N.N. et al. Microbiological diagnosis of streptococcal infections. Methodical recommendations. Moscow 1996; 31.)
12. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в КДЛ лечебно-профилактических учреждений. Приказ №535 от 22.04.1985 Министерства здравоохранения СССР. 1985; 126. (About the unification of microbiological (bacteriological) methods used in clinicodiagnostic laboratories of treatment — and-prophylactic establishments. Order №535 from 22.04.1985 the Ministry of health of the USSR. 1985; 126.)
13. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04. Утверждены 4 марта 2004 г. <http://www.bestpravo.ru/rossijskoje/jm-gosudarstvo/y6b.htm> (To determine the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. Methodical instructions. MUK 4.2.1890-04. Approved March 4, 2004. <http://www.bestpravo.ru/rossijskoje/jm-gosudarstvo/y6b.htm>)
14. Навашин С.Н., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. Справочник. М 1982; 496. (Navashin S.N., Fomina I.P. Rational pharmacotherapy. Handbook. Moscow 1982; 496.)

Поступила 25.01.14

Врожденные пороки развития мочеполовой системы у новорожденных в Баку

Ф.О. Сеидбекова

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Congenital genitourinary malformations among the newborns of the city of Baku

F.O. Seidbekova

Azerbaijan Medical University, Baku

Анализ частоты встречаемости врожденных пороков развития у новорожденных Баку в 2000—2011 гг. показал, что за данный период родился 51 новорожденный с различными аномалиями мочеполовой системы, что составляет 1,77 на 10 000 новорожденных. В период с 2000 по 2011 г. наблюдалось повышение частоты рождения новорожденных с данными пороками с 5 до 9%. При расчете частоты встречаемости на 10 000 живорожденных в 2000 г. этот показатель составил 1,8, в 2005 г. — 3,6, в 2011 г. — 5,2. Наиболее часто выявлялась агенезия почек (у 29,5% новорожденных с пороками мочеполовой системы) и истинный гермафродитизм (у 21,5%).

Ключевые слова: новорожденные, врожденные пороки развития, мочеполовая система, частота.

The analysis of the incidence of congenital malformations (CMF) in the newborns of the city of Baku in 2000—2011 showed that in this period, 51 (4,8%) neonatal infants were born with different genitourinary abnormalities, which accounts for 1,77 per 10 000 births. In the period 2000 to 2011, the rate of babies born with genitourinary defects increased from 5 to 9%. Calculation of the incidence rate per 10,000 live births indicated that the rate was 1,8 in 2000, 3,6 in 2005, and 5,2 in 2011. The most common conditions were ascertained to be renal agenesis (29,5% of the newborn infants with genitourinary malformation) and true hermaphroditis (21,5%).

Key words: newborn infants, congenital malformations, urogenital system, rate.

В мире ежегодно рождаются 10—20 млн детей с различными аномалиями развития [1, 2]. Врожденные пороки развития в структуре перинатальной и младенческой смертности занимают второе место, достигая 20—30% [3, 4]. Возрастает влияние врожденных аномалий на структуру младенческой смертности. Исследования, проведенные в разных странах, показали, что 25—30% всех перинатальных потерь обусловлены анатомическими дефектами органов. Среди мертворожденных пороки развития выявляются в 15—20% случаев [5].

Врожденные пороки и малые аномалии развития почек и половых органов у детей привлекают большое внимание, поскольку являются определяющими факторами формирования мочевой системы, приводящими к хроническому течению почечной патологии, инвалидности и детской смертности. Распространенность врожденной патологии мочеполовой системы составляет 0,5—7,5 на 1000 новорожденных [6, 7]; высокая распространенность отражает медико-социальное значение проблемы и определяет задачу разработки профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий, обеспечивающих восстановление сомати-

ческого и социального статуса детей. Необходимо отметить, что в структуре причин развития хронической почечной недостаточности среди детского населения России доля врожденных пороков составляет 65% [8, 9].

Цель исследования: выявление врожденных пороков развития у новорожденных в Баку и выяснение частоты встречаемости врожденных пороков со стороны мочеполовой системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сбор материала происходил с 2000 по 2011 г. в родильных домах Баку и Научно-исследовательском институте им. К. Фараджовой. На учет брались только новорожденные, родившиеся в Баку. За данный период родились 1070 новорожденных с различными аномалиями развития, что составляет $37,1 \pm 0,4$ случая на 10 000 новорожденных. Из них на пороки мочеполовой системы приходится 51 (4,8%) случай, или 1,77 на 10 000 новорожденных.

При статистическом анализе вычисляли среднюю арифметическую величину (M), ошибку репрезентативности (\pm), определялась встречаемость 1 случая на 10 000 новорожденных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2000 по 2011 г. наблюдалось повыше-

© Ф.О. Сеидбекова, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:78–79

Адрес для корреспонденции: Сеидбекова Фатима Октай кызы — к.м.н., асс. каф. неонатологии Азербайджанского медицинского университета
Az 1122, Баку, ул. Бакиханова, 23

ние частоты рождения детей с аномалиями мочеполовой системы: в 2000 г. — 5%, в 2005 г. — 5,9%, в 2011 г. — 9,0%. При расчете частоты встречаемости на 10 000 живорожденных в 2000 г. этот показатель был равен 1,8, в 2005 г. — 3,6, в 2011 г. — 5,2. Среди новорожденных с указанными пороками 82,4% составляли мальчики, 17,6% — девочки.

При анализе структуры врожденных пороков мочеполовой системы выявлено, что 29,5% новорожденных родились с агенезией почек, 13,8% — с гидронефрозом, 21,5% — с истинным гермафродитизмом, 11,8% — с ложным гермафродитизмом, 17,6% — с гипоспадией, 5,8% — с водянкой яичка.

Таким образом, на основании полученных данных

установлено, что частота встречаемости врожденных пороков развития мочеполовой системы имеет тенденцию к возрастанию, что подтверждает актуальность изучения данной темы. Наши исследования выявили, что в структуре указанных пороков преобладают агенезия почек, истинный гермафродитизм и гипоспадия.

К сожалению, клиническая диагностика позволяет выявить не более 25% случаев патологии почек у детей в возрасте до 1 года и около 55% — у детей в возрасте до 5 лет. Недостаточная диагностика пороков развития мочевой и половой систем подтверждает необходимость массового ультразвукового скрининга новорожденных для раннего выявления и активного диспансерного наблюдения за пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kuroki A., Akizawa T.* Management at Chronic Kidney disease — preventing the progression of renal disease. *Wippan Rinsho* 2008; 66: 9: 1735—1746.
2. *Roth K.S., Koo H.P., Spottwood S.E., Chan I.S.* Obstructive uropathy on important cause of chronic renal failure in children. *Clin Pediatr* 2002; 41: 5: 309—314.
3. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П.* Протокол диагностики и лечение пиелонефрита у детей. М: Медпрактика 2002; 14—17. (Korovina N.A., Zaharova I.N., Mumladze Je.B., Gavryushova L.P. Minutes of the diagnosis and treatment of pyelonephritis in children. Moscow: Medpraktika 2002; 14—17.)
4. *Марданов А.К.* Генетический мониторинг врожденных пороков развития в республике Башкортостан: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа 2009; 22. (Mardanov A.K. Genetic monitoring of congenital birth defects in the Republic of Bashkortostan: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ufa 2009; 22.)
5. *Whitby E.N., Paley M.N., Smith M.F. et.al.* Low field strength magnetic resonance imaging of the neonatal brain. *Arch Dis Childh* 2003; 88: 203—208.
6. *Романенко О.П.* Мониторинг врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге. Проводимые меры профилактики. Материалы VIII Российского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2009; 88. (Romanenko O.P. Monitoring of congenital birth defects in St-Petersburg. Carried-out measures of prevention. Mat. VIII Rus Congr «Modern technologies in pediatrics and children's». Moscow 2009; 88.)
7. *Tsuchiya M., Hayshida M., Vahagihara T.* Ultrasound screening for renal and urinary tract anomalies in healthy infants. *Pediatrics International* 2003; 45: 617—623.
8. *Бибков Б.Т., Томлина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998—2007 гг. (аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2009; 11: 3: 144—219. (Bibkov B.T., Tomilina N.A. State replacement therapy in patients with chronic renal failure. In the Russian Federation in 1998—2007 ys (analytical report on the data of the Russian Register of renal replacement therapy). *Nefrologija i dializ* 2009; 11: 3: 144—219.)
9. *Ватанов Н.И.* Медицинско-организационные вопросы охраны материнства и детства. М: Здоровье 2001; 11—12. (Vatanov N.I. Medical and organizational issues of maternal and child health Moscow: Zdorov'e, 2001; 11—12.)

Поступила 02.12.13

Новые доказательства адаптационной роли митохондриальных изменений при врожденной миопатии центрального стержня

И.С. Виноградская, В.С. Сухоруков, Д.А. Харламов, Т.И. Баранич, П.А. Шаталов, А.В. Брыдун, Т.Г. Кузнецова, В.В. Глинкина

Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Adaptational role of mitochondrial changes in congenital central core myopathy: new proofs

I.S. Vinogradskaya, V.S. Sukhorukov, D.A. Kharlamov, T.I. Baranich, P.A. Shatalov, A.V. Brydun, T.G. Kuznetsova, V.V. Glinkina

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

Целью работы явилось морфометрическое изучение ультраструктурных параметров митохондрий мышечной ткани в сопоставлении с другими клинико-лабораторными показателями при врожденной миопатии центрального стержня (21 пациент). Полученные результаты демонстрируют, что размеры митохондрий объединены корреляционными связями с показателями лактата и пирувата, однако величина и направление этой связи различаются в субсарколеммальной и межмиофибриллярной фракции. Сделан вывод о том, что базовый уровень молочной кислоты в крови пациентов зависит от количества митохондрий; тогда как степень зрелости органелл в большей степени обеспечивает реакцию ткани в ответ на повышение уровня молочной кислоты. Наши данные подтверждают предположение о том, что округлые митохондрии являются менее зрелыми и эффективными в отношении выполнения своих основных функций. Определено, что увеличение количества эллипсоидных органелл в субсарколеммальном регионе мышечного волокна является важным компенсаторным механизмом при заболеваниях мышц «немитохондриального» генеза. Таким образом, установлена роль изменения числа и размеров митохондрий в обеспечении тканевой адаптации к условиям функциональной недостаточности. Выявленные морфометрические параметры митохондрий могут быть использованы в качестве диагностических маркеров при оценке характера течения нервно-мышечных заболеваний.

Ключевые слова: дети, миопатия, болезнь центрального стержня, митохондрия, адаптация, субсарколеммальная фракция, межмиофибриллярная фракция.

The objective of the investigation was to study the ultrastructural morphology of muscle tissue mitochondria versus other clinical and laboratory indicators in 21 patients with congenital central core myopathy. The findings demonstrate that the sizes of mitochondria are correlated with the levels of lactate and pyruvate; however, the magnitude and direction of this correlation differ in the subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondrial fractions. It is concluded that the baseline level of lactic acid in the blood of the patients depends on the number of mitochondria whereas the maturity of organelles largely provides a tissue response to elevated lactic acid levels. Our data are evidence in favor of an assumption that rounded mitochondria are less mature and effective in performing their main functions. The increase in the number of ellipsoidal organelles in the subsarcolemmal region of muscle fibers is ascertained to be an important compensatory mechanism in nonmitochondrial muscle diseases. Thus, the investigation has established the role of changes in the number and sizes of mitochondria in tissue adaptation to the conditions of functional insufficiency. The found mitochondrial morphometric parameters may be used as diagnostic markers to evaluate the pattern of neuromuscular diseases.

Key words: children; myopathy, central core myopathy, mitochondrion, adaptation, subsarcolemmal fraction, intermyofibrillar fraction.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:80–82

Адрес для корреспонденции: Виноградская Ирина Сергеевна — зав. учебной лабораторией кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова

Баранич Татьяна Ивановна — асп. той же кафедры

Кузнецова Татьяна Георгиевна — к.б.н., доц. той же кафедры

Глинкина Валерия Владимировна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

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

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

Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпилептологии того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Врожденные миопатии являются группой редких, клинически и генетически гетерогенных заболеваний. Одно из них — миопатия центрального стержня, наследуемая по доминантному типу и аллельная по отношению к злокачественной гипертермии, впервые была описана G. Shy и K. Magee в 1956 г. Заболевание вызывается мутацией в гене рианодинового рецептора *RYR1*, локализованного на хромосоме 19 (q13.1). Диагноз врожденной миопатии центрального стержня ставится на основании результатов мышечной биопсии в сочетании с характерными клиническими чертами [1].

Митохондриальная дисфункция при врожденных структурных миопатиях была описана еще в начале

изучения заболеваний этой группы [2]. При морфологическом исследовании мышечных биоптатов пациентов с врожденными структурными миопатиями, врожденными и прогрессирующими мышечными дистрофиями довольно часто выявляются признаки митохондриальных нарушений, проявляющиеся увеличением количества митохондрий в миоонах и изменением их активности [3]. С одной стороны, увеличение количества митохондрий грозит клетке дискоординацией окислительных процессов; с другой — при этом может повышаться энергетический потенциал мышечной ткани [4, 5].

Изучение митохондриальной пролиферации при адаптационных процессах особенно актуально на современном этапе развития клинической миологии, когда еще отсутствуют специфические генетические методы лечения подавляющего большинства наследственных нервно-мышечных заболеваний. Анализ этих процессов может помочь в разработке неспецифических терапевтических подходов при лечении различных заболеваний мышц. На основании ряда специально проведенных исследований можно предположить, что митохондриальная пролиферация может определяться репарационным потенциалом указанных органелл и играть важную роль в адаптационных процессах [6]. Большую помощь в определении значения этой пролиферации может сыграть сравнение данных морфометрического анализа митохондрий с клиническими и лабораторными показателями больных.

Исходя из этого, целью настоящей работы явилось морфометрическое изучение ультраструктурных параметров митохондрий мышечной ткани в сопоставлении с другими клинико-лабораторными показателями при врожденной миопатии центрального стержня.

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена комплексная морфометрическая оценка электронно-микроскопических изображений поперечно-полосатых мышечных волокон 21 больного в возрасте от 4 до 42 лет с врожденной миопатией центрального стержня.

Электронно-микроскопическое исследование материала проведено по традиционной методике на трансмиссионном электронном микроскопе JEOL JEM-100В. Морфометрический анализ осуществлялся путем подсчета митохондрий, разделенных на две популяции в зависимости от места расположения в мышечном волокне: под сарколеммой (субсарколеммальный участок) и между миофибриллами (межмиофибриллярный участок), с помощью компьютерной программы для микрофотометрии Image J при увеличении $\times 10\,000$.

Для определения уровня молочной и пировиноградной кислот был проведен биохимический анализ с помощью энзиматического метода (Rollinghoff, 1967).

Полученные результаты обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2007. Для выявления взаимосвязей изучаемых признаков был проведен ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы с помощью рангового корреляционного анализа были получены следующие результаты:

1. Определена достоверная положительная корреляция между количеством субсарколеммальных митохондрий и коэффициентом «лактат/пируват» до нагрузки глюкозой и через 3 ч после нагрузки ($R=0,64$; $R=0,94$ соответственно; $p<0,05$).

2. Выявлена сильная положительная корреляция между отношением числа митохондрий в субсарколеммальной области к числу митохондрий в центральной зоне и показателем лактата в крови до нагрузки глюкозой ($R=0,70$; $p<0,05$). Однако через 1 ч после нагрузки между этими показателями была выявлена отрицательная корреляция ($R= - 0,66$; $p<0,05$), а спустя 3 ч — слабая положительная корреляция ($R=0,46$; $p<0,05$).

3. В субсарколеммальной фракции размеры (площадь и периметр) митохондрий отрицательно коррелировали со степенью тяжести заболевания ($R= - 0,72$; $R= - 0,86$ соответственно; $p<0,05$).

4. Число митохондрий эллипсовидной формы в субсарколеммальном регионе отрицательно коррелировало со степенью тяжести заболевания ($R= - 0,86$; $p<0,05$).

5. В субсарколеммальной фракции митохондрий количество митохондрий с эллипсовидной формой положительно достоверно коррелировало с уровнем лактата в периферической крови больных до нагрузки глюкозой ($R=0,90$; $p<0,05$). Однако уже спустя 1 ч после нагрузки была выявлена тенденция к отрицательной корреляции ($R= - 0,36$; $p<0,01$), а спустя 3 ч вновь отмечена положительная корреляция ($R=0,56$; $p<0,05$). Количество митохондрий округлой формы достоверно отрицательно коррелировало с уровнем пирувата в крови ($R= - 0,90$; $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что размеры митохондрий достоверно объединены корреляционными связями с показателями лактата и пирувата, однако величина и направление этой связи различаются в субсарколеммальной и межмиофибриллярной фракциях. Все это указывает на принци-

пиальные функциональные различия митохондрий в двух рассматриваемых фракциях.

Базовый уровень концентрации молочной кислоты обнаруживает сильную положительную зависимость от удельного количества митохондрий в субсарколеммальном регионе в отличие от центральных зон мышечного волокна. При этом такой зависимости концентрации лактата через 1 ч после нагрузки глюкозой не выявляется, установлена отрицательная корреляция между этими переменными, а уже через 3 ч после нагрузки снова выявляется слабая тенденция к положительной корреляции. Мы объясняем это тем, что увеличенное количество митохондрий в данных участках имеет компенсаторное значение и носит вторичный по отношению к тканевому энергодефициту (сопровождающемуся повышением уровня лактата) характер.

Большой интерес, по нашему мнению, представляют выявленные у больных с миопатией центрального стержня соотношения между формой митохондрий в их субсарколеммальной фракции и концентрацией молочной кислоты в крови. Данные соотношения (положительная корреляция «эллипсоидности» митохондрий с уровнем лактата до и через 3 ч после нагрузки, отрицательная — с уровнем лактата через 1 ч после нагрузки) можно объяснить тем, что базовый уровень молочной кислоты в крови пациентов с болезнью центрального стержня в основном зависит от количества митохондрий (что подтверждается соответствующими коэффициентами корреляции), тогда как степень зрелости органелл в большей мере обеспечивает реакцию ткани в ответ на повышение уровня молочной кислоты. Таким образом, степень зрелости митохондрий, выражающаяся в их относительно эллипсоидной форме связана с адаптационным потенциалом тканевых биоэнергетических реакций.

Косвенным образом это предположение подтверждается выявленной нами отрицательной корреляцией между степенью округлости митохондрий и базовой концентрацией пировиноградной кислоты. Возможно, округлые митохондрии являются относительно «молодыми» органеллами, образовавшимися сразу после почкования митохондрий. Следовательно, наши данные подтверждают предположение о том, что округлые митохондрии являются менее зрелыми и эффективными в отношении выполнения своих основных функций [7, 8]. При этом эллипсоидная форма митохондрий имеет сильную отрицательную корреляцию со степенью тяжести заболевания. Полученные результаты подтверждают нашу мысль о том, что увеличение количества эллипсоидных органелл в субсарколеммальном регионе мышечного волокна является важным компенсаторным механизмом при заболеваниях мышц «немитохондриального» генеза.

Выявленная сильная отрицательная корреляция между удельным количеством митохондрий в субсарколеммальной фракции и степенью тяжести заболевания свидетельствует, что повышение количества митохондрий имеет очевидный компенсаторный эффект и напрямую связано с более легким течением болезни. Приведенные данные ещё раз подтверждает гипотезу о компенсаторном характере пролиферации митохондрий в субсарколеммальном регионе мышечного волокна [9].

Подводя итог, можно заключить, что в результате нашего исследования установлена роль изменения числа и размеров митохондрий в обеспечении тканевой адаптации к условиям функциональной недостаточности. Выявленные морфометрические параметры митохондрий могут быть использованы в качестве диагностических маркеров в неврологической практике при оценке характера течения нервно-мышечных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Quinlivan R.M., Muller C.R., Davis M. et al.* Central core disease: clinical, pathological, and genetic features. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1051—1055.
2. *Shy G.M., Gonatas N.K., Perez M.* Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. I. Megaconial myopathy. II. Pleoconial myopathy. *Brain* 1966; 89: 1: 133—158.
3. *Сухоруков В.С., Харламов Д.А.* Врожденные миопатии. М: ООО Пресс-Арт 2010; 155. (*Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A.* Congenital Myopathies. М: ООО Press-Art 2010; 155.)
4. *Sukhorukov V.S.* Quantitative Alterations in Mitochondria: Adaptation Contra Violation In: *Adaptation Biology and Medicine* (Volume 6: Cell Adaptations and Challenges). Eds: P. Wang, C.-H. Kuo, N. Takeda, P.K. Singal. Narosa Publishing House Pvt. Ltd., New Delhi, India, 2011; 77—89.
5. *Wiesner R.J., Hornung T.V., Garman J.D. et al.* *J Bioenerg Biomembr* 1999; 31: 6: 559—567.
6. *Сухоруков В.С.* Очерки митохондриальной патологии. М: Медпрактика 2011; 288. (*Sukhorukov V.S.* Essays of mitochondrial pathology. М: Medpraktika 2011; 288.)
7. *Picard M., Hepple R.T., Buelle Y.* Mitochondrial functional specialization in glycolytic and oxidative muscle fibers: tailoring the organelle for optimal function. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302: 4: 629—641.
8. *Cury D.P., Dias F.J., Sosthenes M.C. et al.* Morphometric, quantitative, and three-dimensional analysis of the heart muscle fibers of old rats: transmission electron microscopy and high-resolution scanning electron microscopy methods. *Microsc Res Tech* 2013; 76: 2: 184—195.
9. *Sukhorukov V.S.* Energy deficient diathesis as energy metabolism disadaptation in children. *Mat. of VIII World Congress of Int. Soc. for Adaptive Medicine.* Moscow 2006; 1: 19: 54.

Поступила 13.01.14

Инсулиноподобный фактор роста-1 в оценке нутритивного статуса у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца

А.И. Чубарова, С.Р. Бирюкова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф. Филатова, Москва

Insulin-like growth factor-1 in the assessment of the current nutritional status in infants with congenital heart disease

A.I. Chubarova, S.R. Biryukova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; N.F. Filatov City Children's Clinical Hospital Thirteen, Moscow

Цель работы — определить диагностическую значимость инсулиноподобного фактора роста-1 как маркера направленности трофических процессов у детей с врожденными пороками сердца в до- и послеоперационном периодах. В исследование были включены 149 пациентов с врожденными пороками сердца, оперированных в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. Дети были разделены на группы в зависимости от возраста: 1-я группа — от 0 сут до 12 мес, 2-я группа — от 1 года до 3 лет. У всех детей определяли уровень инсулиноподобного фактора роста-1 до операции, на 2-е, 5-е сутки и через $6 \pm 0,5$ мес после операции. До операции 22,8% всех пациентов имели Z-score $\leq -2SD$ для массы тела, 11,4% — для показателя длина тела/возраст, 8,7% — для индекса массы тела. Уровень инсулиноподобного фактора роста-1 у 53 (35,6%) детей был ниже возрастной нормы; у пациентов 1 года жизни он составил < 25 ($< 25-65,0$) нг/мл, у больных старше 1 года — 68,65 ($< 25-202,0$) нг/мл. Спустя 6 мес после выписки из стационара зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение концентрации инсулиноподобного фактора роста-1, что коррелировало с индексом массы тела ($r = 0,501$; $p < 0,01$) и свидетельствовало о значительном улучшении нутритивного статуса наблюдаемых пациентов. Таким образом, у детей с врожденными пороками сердца изменен уровень инсулиноподобного фактора роста-1, что проявляется его низкой концентрацией в предоперационном периоде у 40,7% больных первого года жизни и у 23,9% — в возрасте от 1 года до 3 лет. При динамическом наблюдении на фоне назначения эффективной нутритивной поддержки отмечается увеличение уровня этого фактора в 2,4 раза у детей первого года жизни и в 1,6 раза — у детей старше 1 года, что коррелирует с повышением индекса массы тела. Полученные результаты дают основание для использования данного фактора в оценке нутритивного статуса у детей с врожденными пороками сердца.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, инсулиноподобный фактор роста-1, нутритивная поддержка.

Objective: To determine the diagnostic value of insulin-like growth factor-1 (IGF-I) as a trophic marker in children with congenital heart disease (CHD) in the pre- and postoperative periods. The study included 149 CHD patients operated on at the N.F. Filatov City Children's Clinical Hospital Thirteen. The patients were divided into age groups: 1) 0 day to 12 months; 2) 1 to 3 years. IGF-I levels were measured in all the children before surgery, on days 2 and 5, and $6 \pm 0,5$ months after surgery. Before surgery, 22,8% of the patients had a body weight Z-score of $\leq -2SD$; 11,4%, a height/age Z-score; 8,7%, a body mass index Z-score. IGF-I was lower for age in 53 (35,6%) children, < 25 ng/ml ($< 25-65,0$ ng/ml) in the patients of the first year of life, and 68,65 ng/ml ($< 25-202,0$ ng/ml) in those aged over 1 year. Six months after hospital discharge, there was a statistically significant ($p < 0,05$) increase in IGF-I concentrations, which correlated with body mass index ($r = 0,501$; $p < 0,01$) and indicated a significant nutritional improvement in the examinees. Thus, the children with CHD showed the changed levels of IGF-I, which appeared as its low preoperative concentration in 40,7% of the patients of the first year of life and in 23,9% of those aged 1 to 3 years. The follow-up study indicated that effective nutritional support caused 2,4- and 1,6-fold increases in this factor in the children aged 0–1 years and in those aged over 1 year, respectively, which correlated with increased body mass index. The findings give grounds to use this factor in the assessment of nutritional status in children with CHD.

Key words: children, congenital heart disease, insulin-like growth factor-1, nutritional support.

В последние годы возрос интерес к изучению потенциальной клинической значимости инсулиноподобного фактора роста-1 и ИФР-связывающего белка в оценке питания больных и в контроле нутритивной поддержки. На сегодняшний день инсулиноподобный фактор роста-1 является наиболее широко исследованным представителем этого семейства [1–3].

© А.И. Чубарова, С.Р. Бирюкова, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:83–88

Адрес для корреспонденции: Чубарова Антонина Игоревна — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зам. гл. врача Тушинской детской городской больницы Москвы 125480 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28
Бирюкова Светлана Рубеновна — заочный асп. той же каф., врач педиатр-кардиолог отделения кардиохирургии и интенсивной терапии Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова 103001 Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Инсулиноподобный фактор роста-1 (соматомедин С) был открыт в 1978 г. Это биологически активный протеин, образующийся, главным образом, в печени и мышцах и являющийся важнейшим эндокринным посредником действия соматотропного гормона. Он обеспечивает обратную связь с гипоталамусом и гипофизом по соматотропной оси: от уровня

инсулиноподобного фактора роста-1 в крови зависит секреция соматотропин-рилизинг-гормона и соматотропного гормона [4–7].

Биологический период полураспада инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови лишь несколько часов. Действия этого фактора могут быть разделены на быстрые метаболические эффекты и пролонгированные — стимулирующие рост [8]. Референсные значения для детей от 0 до 15 дней жизни — 10–26 нг/мл, от 15 дней до 12 мес жизни — 28–131 нг/мл, от 1 года до 3 лет — 49–327 нг/мл [2, 9].

Инсулиноподобный фактор роста-1 играет центральную роль в процессах регуляции клеточного роста и дифференцировки, что подтверждается многими исследованиями, в которых показана достоверная корреляция этого фактора с параметрами длины тела ребенка раннего возраста. По мнению ученых, именно инсулиноподобный фактор роста-1 является своеобразным медиатором, реализующим влияние белка на рост ребенка. Доказано, что голодание резко снижает концентрацию этого фактора у взрослых; у детей с нарушенным питанием наблюдается быстрое повышение его уровня в период реабилитации. Снижение потребления белка у здоровых детей приводит к быстрому уменьшению концентрации инсулиноподобного фактора роста-1. При назначении им эффективной нутритивной поддержки имеет место незамедлительное реагирование его уровня в сторону увеличения [10, 11].

Помимо этого, оценка уровня инсулиноподобного фактора роста-1 используется при ожирении, определение его концентрации помогает пациентам избежать перекармливания и его последствия. Исследование этого фактора применяется для мониторинга белкового статуса у детей с синдромом короткой кишки, получающих парентеральное питание [12].

Имеются данные по использованию инсулиноподобного фактора роста-1 в качестве маркера мышечной массы тела у детей с выраженной задержкой массоростовых показателей при различных соматических заболеваниях. Например, при кистозном фиброзе, его уровень в сыворотке коррелирует с мышечной массой тела [13]. Снижение мышечной массы может нарушить дыхательную функцию, тем самым ухудшить клинический исход, таким образом, определение инсулиноподобного фактора роста-1 служит маркером для выявления пациентов группы риска при данной нозологии. В другом исследовании у детей с кистозным фиброзом сниженный уровень указанного фактора отражал замедленные темпы роста [14].

С 1996 г. ведутся работы по изучению этого показателя для оценки нутритивного статуса у детей с врожденными пороками сердца [15]. Исследования показывают, что у детей с врожденными пороками сердца одним из факторов, тесно ассоциированных с уров-

нем инсулиноподобного фактора роста-1, является цианоз [2, 16, 17]. Так, по данным E. Dinleyici и соавт., в группе пациентов с цианотическими пороками сердца уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови значительно ниже, чем в группе детей с ацианотическими пороками и у детей без пороков сердца [17]. По-видимому, одной из причин этого может быть ингибирование пути связывания гормона роста с его рецепторами в условиях хронической гипоксии.

В отечественной литературе отсутствуют публикации, посвященные использованию инсулиноподобного фактора роста-1 для оценки питательной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 149 пациентов в возрасте от 0 мес (постконцептуальный возраст 38 нед и более) до 3 лет с врожденными пороками сердца, оперированных в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова в период с марта 2011 г. по март 2013 г. Из них мальчиков было 85 (57%), девочек — 64 (43%); 48 (32,2%) детей были госпитализированы в периоде новорожденности, 101 — в возрасте от 1 мес до 3 лет.

При поступлении в стационар все пациенты были разделены на группы соответственно возрасту на момент операции: 1-ю группу составили дети ($n=103$) в возрасте от 0 сут до 12 мес, медиана возраста 36 (0–346,0) дней. Во 2-ю группу вошли 46 детей в возрасте от 1 года до 3 лет, медиана возраста 515 (342,0–1030,0) дней. В обеих группах преобладали врожденные пороки сердца с гиперволемией малого круга кровообращения. В 1-й группе превалировала транспозиция магистральных артерий ($n=28$), несколько реже встречались двойное отхождение магистральных артерий от правого желудочка ($n=18$), коарктация аорты ($n=14$), дефект межжелудочковой перегородки ($n=12$) и др. Во 2-й группе превалировали дефекты межжелудочковой ($n=15$) и межпредсердной ($n=9$) перегородки, реже встречались открытый артериальный проток, двойное отхождение магистральных артерий от правого желудочка и др. Радикальная коррекция порока была выполнена в 1-й группе в 76,6% случаев, во 2-й группе — в 91,3%.

Нутритивная поддержка проводилась в период пребывания в стационаре и после выписки. Учитывались физиологические и повышенные потребности организма, наличие сердечной недостаточности, сопутствующей патологии до госпитализации.

Учитывая повышенные потребности у детей с врожденными пороками сердца на фоне недостаточности кровообращения I–II степени, расчет калорийности питания проводился: 120–140 ккал на 1 кг массы тела.

Суточный объем питания устанавливался в среднем из расчета 120 ккал на 1 кг массы тела. Питательная ценность рациона достигалась более концентрированным разведением стандартной адаптированной смеси, вскармливанием двумя видами смесей одной фирмы изготовителя. Кроме того, при отсутствии аллергических реакций повышение суточной калорийности достигалось более ранним (с 4 мес жизни) введением прикорма в виде каш, творога. В связи с необходимостью ограничения жидкости при недостаточности кровообращения высокой степени применяли смеси на основе глубокого гидролиза белка, при отказе ребенка от вскармливания данными смесями (из-за органолептических свойств) их при отсутствии аллергии комбинировали с адаптированными молочными смесями, содержащими наименьшее количество натрия (безлактозными или низколактозными смесями).

Учитывая, что грудное молоко является полноценным «природным» питанием для детей, обладает антибактериальными свойствами, снижает частоту острых заболеваний, дисбактериоза, некротизирующего энтероколита, иммуноопосредованных заболеваний и др. [18], мы не отказывались от данного вида вскармливания. Однако при верификации гипотрофии различной степени в рационе в зависимости от возраста использовали обогатители грудного молока, смеси на основе глубокого гидролиза белка, раннее введение продуктов прикорма; матерям давались рекомендации по диете. При выраженной недостаточности кровообращения дети вскармливались сцеженным грудным молоком. Способ (зонд, через соску и т. п.) вскармливания каждого пациента определяли строго индивидуально, учитывая особенности конкретного ребенка и существующие сопутствующие проблемы (синдром срыгивания и рвоты, синдром мальабсорбции, сенсбилизация к белкам коровьего молока и др.).

Для оценки нутритивного статуса, а также эффективности выбранного питания наряду с общеклиническим обследованием у всех детей определяли биохимические показатели, в том числе уровень инсулиноподобного фактора роста-1 при поступлении в стационар до операции, на 2-е и 5-е сутки после операционного периода и через $6 \pm 0,5$ мес после операции.

Количественные данные и дихотомические варианты регистрировали в единой базе данных, созданной в Microsoft Excel®. Статистический анализ проводили в программе Statistica® 7.0. Для выяснения типа распределения данных использовали тест Shapiro-WilkW. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое \pm стандартное отклонение, для непараметрических количественных данных — медиану, а также максимум и минимум вариационного ряда. При анализе наличия/отсутствия

корреляционной связи между количественными непараметрическими данными использовали ранговую корреляцию Спирмана—Кендалла; для подтверждения наличия/отсутствия различий в группах с количественными параметрическими данными — *t*-тест Стьюдента, в группах с количественными непараметрическими данными — *U*-тест Вилкоксона—Манна—Уитни. Дихотомические варианты анализировали с помощью критерия χ^2 , если абсолютные частоты оказывались $< 5,0$, проводили точный тест Фишера. Показатели считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке статуса питания пациентов, поступивших в стационар, получили следующие данные: 22,8% от общего числа ($n=149$) обследованных больных имели *Z*-индекс (*Z*-score) для массы тела $\leq -2SD$, 11,4% детей — *Z*-индекс длина тела/возраст $\leq -2SD$ и 18,7% — *Z*-индекс индекса массы тела (ИМТ) $\leq -2SD$. Наиболее низкий уровень физического развития был у пациентов с пороками сердца с гиперволеемией малого круга кровообращения.

Несмотря на отставание в физическом развитии, выявленное при анализе соматометрических данных у 18,7% детей с врожденными пороками сердца различного типа, при комплексной оценке показателей белкового спектра крови недостаточность питания в дооперационном периоде была обнаружена только у 11,3% обследованных. Концентрация общего белка, альбумина сыворотки крови, а также С-реактивного белка составила: в 1-й группе $58,48 \pm 7,7$, $41,8 \pm 5,76$ г/л и $0,3$ ($0-30,7$ мг/л) соответственно; во 2-й группе — $68,0 \pm 7,36$; $45,29 \pm 5,75$ г/л и $0,13$ ($0-8,0$) мг/л соответственно (см. таблицу).

Уровень инсулиноподобного фактора роста-1 у 53 (35,6%) детей был ниже возрастной нормы и составил < 25 ($< 25-65,0$) нг/мл у пациентов первого года жизни и $68,65$ ($< 25-202,0$) нг/мл у детей старше года. Концентрация была в пределах референсных значений у 62 (60,1%) из 103 пациентов в 1-й группе и у 35 (76%) из 46 детей во 2-й группе. Наибольшее статистически достоверное ($p < 0,003$) снижение концентрации общего белка, альбумина, преальбумина, инсулиноподобного фактора роста-1 с одновременным повышением концентрации С-реактивного белка отмечено у пациентов 1-й группы, поступивших в более тяжелом состоянии, в сравнении с детьми 2-й группы.

При анализе лабораторных данных на 2-е сутки после операции было выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации общего белка сыворотки крови в обеих группах, а также уровня большинства транспортных белков — альбумина, преальбумина, инсулиноподобного фактора роста-1 (см. таблицу). Содержание С-реактивного белка достоверно

Таблица. Лабораторные показатели при поступлении, на 2-е и 5-е сутки после операции у обследованных детей с врожденными пороками сердца ($n=149$)

Показатель	1-я группа ($n=103$)	2-я группа ($n=46$)	1-я группа ($n=103$)	2-я группа ($n=46$)	1-я группа ($n=103$)	2-я группа ($n=46$)	Норма
	при поступлении		2-е сутки		5-е сутки		
Гемоглобин, г/л	131,47±24,15	130,4±19,83	119,9±22,371	120,3±15,01	122,7±20,0	120,9±14,7*	124,0—130,0
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	10,8 (3,3—34,6)	9,04±2,78	14,6 (4,7—46,9)*, **	13,9±4,4*	11,6±4,3*, **	10,9±3,3**	7,0—12,0
Общий белок, г/л	58,48±7,7	68,0±7,36	56,9±5,4*	60,3±5,0	57,9±4,7	62,0±4,3	56—80
Альбумин, г/л	41,8±5,76	45,29±5,75	38,2±4,5	40,2±5,6	37,28±4,38*	39,2 (32,1—62,0)	35—54
Преальбумин, мг/л	0,14 (0,03—0,34)	0,16 (0,11—0,25)	0,12 (0,03—0,24)*, **	0,13 (0,09—0,26)*, **	0,15 (0,04—0,27)**	0,15 (0,06—0,83)*, **	0,120—0,420
СРБ, мг/л	0,3 (0—30,7)	0,13 (0—8,0)	22,0 (0,26—149,7)*, **	31,9±22,6*, **	7,8 (0,12—132,4)*, **	10,4 (0,67—104,0)*, **	0—5
Мочевина, ммоль/л	3,5 (1,2—24,2)	5,44±2,0	6,9 (2,1—156,0)	6,15 (1,4—29,6)	5,4 (1,1—20,5)	5,2 (1,3—29,1)	2,80—6,40
Креатинин, мкмоль/л	42,2 (7—169,9)	44,3±14,8	48,8 (7,0—173,0)	42,9 (14—163,6)	39,0 (7,0—228,0)	38,7 (10—62,7)	36,0—62,0
ИФР-I, нг/мл	26 (<25—65)	68,65 (<25—202)	<25 (13,0—91,4)*, **	41,3 (<25—105)*, **	<25 (<25—93,2)*, **	44,3 (<25—163)*, **	10—26 0—1 мес 28—131 1—12 мес 49—327 1—3 года

Примечание. * p — достоверное различие показателя по сравнению с дооперационным периодом ($p<0,05$);

** p — достоверное различие между 2-ми и 5-ми сутками раннего послеоперационного периода ($p<0,05$).

СРБ — С-реактивный белок; ИФР-I — инсулиноподобный фактор роста-1.

($p<0,05$) увеличилось как результат гиперкатаболических процессов (см. таблицу).

Наиболее выраженные катаболические нарушения были выявлены у детей 1-й группы, поступивших в период новорожденности, которым было выполнено оперативное вмешательство в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегии. Особо значительно реагировали показатели альбумина и преальбумина как основные резервные белки, в первую очередь отвечающие на травматический (хирургический) стресс.

К 5-суткам после операции отмечалось статистически значимое нарастание концентрации общего белка, преальбумина, с одновременным снижением содержания С-реактивного белка, что свидетельствовало об улучшении пула белковых фракций и постепенном регрессе острофазного ответа (см. таблицу). Уровень инсулиноподобного фактора роста-1 у 41,8% детей 1-й группы не изменился и составил <25 нг/мл; во 2-й группе к 5-м суткам после операции

данный показатель не достиг дооперационных значений, но имел тенденцию к повышению — 44,3 нг/мл (<25—163 нг/мл). Динамика показателя представлена на рисунке.

Мы проанализировали собственные результаты и оценили показатели физического развития детей и концентрацию инсулиноподобного фактора роста-1 через $6\pm 0,5$ мес после выписки из стационара. Среди пациентов первого года жизни ($n=95$) 6 детей имели наиболее низкий уровень физического развития. В группе детей старше года ($n=44$) у всех пациентов показатели физического развития соответствовали возрастным нормам. Таким образом, через $6\pm 0,5$ мес после выписки из стационара подавляющее количество (94,2%) детей имели показатели физического развития в соответствии с возрастными нормами.

При сравнении показателей инсулиноподобного фактора роста-1 в стационаре и через 6 мес после выписки было установлено статистически значимое

($p < 0,05$) повышение его уровня, что коррелировало с индексом массы тела ($r = 0,501$; $p < 0,01$) и свидетельствовало о значительном улучшении нутритивного статуса пациентов. Так, в 1-й группе показатель инсулиноподобного фактора роста-1 достоверно увеличился с < 25 ($< 25 - 65,0$) до $68,9 \pm 30,5$ нг/мл, во 2-й группе — с $68,2$ ($24 - 202$) до $111,2 \pm 48,7$ нг/мл (см. рисунок).

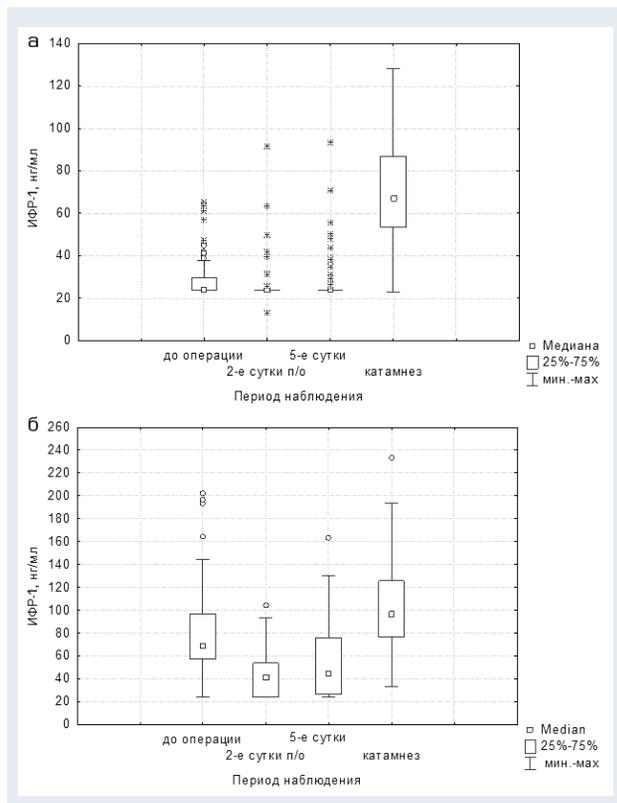


Рисунок. Динамика уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФА-1) в дооперационный период, на 2-е и 5-е сутки и спустя $6 \pm 0,5$ мес после операции (п/о). а — у детей первого года жизни (1-я группа); б — у детей от 1 года до 3 лет (2-я группа).

Задержка роста является важной проблемой у детей с врожденными пороками сердца. В исследовании с участием 890 пациентов с этой патологией авторы показали, что 55% имели Z-индекс (Z-score) $< -2SD$ для длины тела, 52% — для массы тела, 27% — для индекса массы тела. В другом исследовании с участием 89 пациентов [19] также сообщалось, что у 27,5 и 21,2% пациентов масса и длина тела были менее 3-го перцентиля. В нашем исследовании на фоне нутритивной поддержки в дооперационный период при поступлении в стационар всего 22,8% из 149 детей имели Z-индекс (Z-score) для массы тела $\leq -2SD$, 11,4% — Z-индекс длина тела/возраст $\leq -2SD$ и 18,7% — Z-индекс для индекса массы тела $\leq -2SD$. Наиболее низкий уровень физического развития был у пациентов с пороками сердца, характеризующимися гиперволемией малого круга кровообращения.

В работе E. Dinleyici и соавт. у детей именно с цианотическими пороками уровень инсулиноподобного фактора роста-1 был значительно ниже, чем у больных с ацианотическими пороками, — в среднем $17,2 \pm 3,2$, $48,7 \pm 4,6$ мкг/л соответственно [17]. B. Dündar и соавт. опубликовали в 2000 г. [19] результаты, подтверждающие положительную корреляцию между низким уровнем насыщения кислородом и показателем инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови, что указывало на гипоксемию и могло быть независимым фактором, способствующим задержке роста. Позже эти данные были подтверждены несколькими работами [1, 17]. Мы также установили значительное снижение в сыворотке концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 у пациентов в дооперационный период, преимущественно у детей первого года жизни, поступавших в более тяжелом состоянии, со сложными врожденными пороками сердца, сопровождающимися у подавляющего числа детей цианозом.

Имеются работы, демонстрирующие изменение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 у пациентов с врожденными пороками сердца после оперативного вмешательства. Так, в исследовании A. Soliman и соавт. уровень указанного фактора после оперативного вмешательства увеличился с $46,8 \pm 29$ до $77,3 \pm 47,6$ мкг/л [20]. Согласно публикации O. Surmeli-Onay, перед операцией сывороточная концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 была ниже у детей с врожденными пороками сердца в сравнении с пациентами без пороков. В послеоперационном периоде при динамическом наблюдении (в течение первого года) отмечалось увеличение массы и длины тела, что коррелировало с повышением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и, по мнению авторов, явилось доказательством улучшения нутритивного статуса [10].

В нашем исследовании спустя 6 мес после операции практически у всех детей наблюдали увеличение изучаемых параметров (массы и длины тела, индекса массы тела), в 1-й группе в 1,7 раза, во 2-й группе в 1,3 раза в сравнении с таковыми при выписке из стационара и через 2 мес после хирургического вмешательства. Кроме того, выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня инсулиноподобного фактора роста-1, что коррелировало с индексом массы тела и свидетельствовало о значительном улучшении нутритивного статуса пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши исследования показали, что у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца уровень инсулиноподобного фактора роста-1 изменен, что проявляется низкой концентрацией в предоперационном периоде у 40,7% пациентов в возрасте

от 0 до 1 года и у 23,9% в возрасте от 1 года до 3 лет. При динамическом наблюдении на фоне назначения эффективной нутритивной поддержки отмечается увеличение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в 2,4 раза у пациентов первого года жизни,

в 1,6 раза у детей от 1 года до 3 лет, коррелирующее с повышением индекса массы тела. Это делает возможным использование данного показателя в оценке нутритивного статуса у детей с врожденными пороками сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Soliman A.T., Madkour A., Galil M.A. et al.* Growth parameters and endocrine function in relation to echocardiographic parameters in children with ventricular septal defect without heart failure. *J Trop Pediatr* 2001; 47: 146–152.
2. *Elmlinger M.W., Kühnel W., Weber M.M., Ranke M.B.* Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 654–664.
3. *Pons Leite H., Gilberto Henriques Vieira J., Brunow De Carvalho W., Chwals W.J.* The role of insulin-like growth factor I, growth hormone, and plasma proteins in surgical outcome of children with congenital heart disease. *Pediatric Critical Care Medicine* 2001; 2: 1: 29–35.
4. *Wu A.N.B. (Ed.)* Clinical guide to laboratory tests. USA: W.B. Saunders Company 2006; 1798.
5. *Dufour D.* Clinical use of laboratory data: a practical guide. Williams & Wilkins 1998; 606.
6. *Le Roith D., Roberts C.T.* The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Letters* 2003; 195: 2: 127–137.
7. *МакДермотт М.Т.* Секреты эндокринологии. М — Ст-Петербург: Бином — Невский Диалект, 2001; 464. (McDermott M.T. Secrets of endocrinology. Moscow — St-Petersburg: Binom-Nevsky Dialect 2001; 464.)
8. *Juul A.* Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Hormone and IGF Research* 2003; 13: 4: 113–170.
9. *Rechler M.M.* Insulin-like growth factor binding proteins. *Vitam Horm* 1993; 47: 1–114.
10. *Surmeli-Onay O., Cindik N., Kinik S.T. et al.* The effect of corrective surgery on serum IGF-1, IGFBP-3 levels and growth in children with congenital heart disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 7–8: 483–487.
11. *Livingstone C.* The Insulin-Like Growth Factor System and Nutritional Assessment *Clin Sci (Lond)* 2013; 125: 6: 265–280.
12. *Marín V.B., Jesús Rebollo M.G., Castillo-Duran C.D. et al.* Controlled study of early postoperative parenteral nutrition in children. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 9: 1330–1335.
13. *Sermet-Gaudelus I., Souberbielle J.C., Azhar I. et al.* Insulin-like growth factor I correlates with lean body mass in cystic fibrosis patients. *Arch Dis Childh* 2003; 88: 11: 956–961.
14. *Ozen M., Cokugras H., Ozen N. et al.* Relation between serum insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels, clinical status and growth parameters in prepubertal cystic fibrosis patients. *Pediatrics Inter* 2004; 46: 4: 429–435.
15. *Barton J.S., Hindmarsh P.C., Preece M.A.* Serum insulin-like growth factor I in congenital heart disease. *Arch Dis Childh* 1996; 75: 162–163.
16. *Amal El-Sisi, Aiman Khella, Mohamed Numan et al.* Linear Growth in Relation to the Circulating Concentration of Insulin-like Growth Factor-I and Free Thyroxine in Infants and Children with Congenital Cyanotic Heart Disease Before vs. After Surgical Intervention. *J Trop Pediatr* 2009; 55: 5: 302–306.
17. *Dinleyici E.C., Kilic Z., Buyukkaragoz B. et al.* Serum IGF 1, IGFBP-3 and growth hormone levels in children with congenital heart disease: relationship with nutritional status, cyanosis and left ventricular functions. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 3: 279–283.
18. American Academy of Pediatrics Work Group on Breastfeeding: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035–1039.
19. *Dündar B., Akçoral A., Saylam G. et al.* Chronic hypoxemia leads to reduced serum IGF-I levels in cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 4: 431–436.
20. *Soliman A.T., Elawwa A., Khella A. et al.* Linear growth in relation to the circulating concentration of insulin-like growth factor-I in young children with acyanotic congenital heart disease with left to right shunts before versus after surgical intervention. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 5: 791–795.

Поступила 28.10.13

Тактика введения прикорма у детей с atopическим дерматитом

О.В. Трусова, И.В. Макарова, А.В. Камаев, Л.А. Галенко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Complementary feeding tactics in infants with atopic dermatitis

O.V. Trusova, I.V. Makarova, A.V. Kamaev, L.A. Galenko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Атопический дерматит — частое хроническое воспалительное заболевание у детей. Дебют болезни и фаза прогрессирующих кожных высыпаний обычно приходятся на возраст моложе 6 мес и совпадают по времени с этапом введения первых прикормов в рацион ребенка. Введение прикорма начинается у детей с atopическим дерматитом в те же сроки, что и у здоровых детей, однако в тактике введения прикорма существуют значительные различия. Подробно обсуждаются принципы выбора первых прикормов у детей с atopическим дерматитом, правила введения прикорма, необходимая подготовка пациента и меры предосторожности. Приведенные положения подкреплены клиническим примером.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, пищевая аллергия, прикорм.

Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory disease in children. The disease onset and eruption progression most commonly occur at the age of less than 6 months and coincide with the timing of the first complementary foods. Complementary foods are given to infants with atopic dermatitis at the same time as to healthy babies; however, there are significant differences in complementary feeding tactics. The paper discusses in detail principles for choosing the first complementary foods for infants with atopic dermatitis, rules for introducing of complementary foods, necessary patient preparation, and precautions. The given assumptions are strengthened by a clinical example.

Key words: infants, atopic dermatitis, food allergy, complementary foods.

Атопический дерматит — хроническое заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к atopии. Характерно рецидивирующее течение заболевания с определенной возрастной динамикой, зудящими экзематозными и лихеноидными высыпаниями, повышенным уровнем сывороточного IgE и гиперчувствительностью к аллергенам и неаллергенным факторам [1].

Дебют atopического дерматита в раннем возрасте, как правило, ассоциирован с пищевой аллергией [1, 2]. Особенно важно для детского врача то, что транзиторные аллергические реакции на пищу при наличии предрасполагающего генетического фона трансформируются в atopический дерматит, неконтролируемое и непрерывно-рецидивирующее течение которого дает старт atopическому маршу: atopический дерматит — аллергический ринит — бронхиальная астма [3].

Признаки заболевания могут появиться с первых

недель жизни ребенка. К возможным предвестникам atopического дерматита относят токсическую эритему новорожденных, проявления себорейного дерматита у ребенка в возрасте 1—3 мес, упорные опрелости при идеальном уходе, сухость кожи.

В дальнейшем развиваются типичные полиморфные высыпания atopического дерматита — гиперемия, отек и инфильтрация кожи, папулы и бляшки и в наиболее тяжелых случаях — мокнущая детская экзема, нередко осложненная вторичной бактериальной или смешанной инфекцией в местах высыпаний [1]. В 45% случаев дебют atopического дерматита приходится на первые 6 мес жизни ребенка [2].

Заметны два пика дебютов atopического дерматита на первом году жизни:

- в возрасте 4—6 нед; играют роль иммунные изменения в организме ребенка, иногда — потеря грудного вскармливания либо необоснованное расширение диеты кормящей матери;
- в возрасте 4—6 мес; пусковым моментом является прекращение грудного вскармливания, несвоевременное либо неадекватное введение прикормов.

Таким образом, дебют и фаза нарастающих клинических проявлений atopического дерматита очень часто совпадают по времени с периодом введения в рацион ребенка первых прикормов.

Важная особенность atopического дерматита — хроническое или рецидивирующее течение.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:89–93

Адрес для корреспонденции: Трусова Ольга Валерьевна — к.м.н., доц. каф. аллергологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Макарова Ирина Валдимовна — к.м.н., доц. той же каф.

Камаев Андрей Вячеславович — к.м.н., доц. той же каф.

Галенко Людмила Андреевна — асс. той же каф.

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

В результате системности поражения на фоне текущего воспалительного процесса не только в коже, но и в слизистых желудочно-кишечного тракта происходят характерные периодические рецидивы высыпаний «без очевидной причины».

В ряде случаев диагностировать пищевую аллергию и установить виновный продукт удастся относительно легко. Например, при развитии немедленно после употребления продукта реакции, протекающей по типу анафилаксии: появление в течение небольшого времени после еды эритемы, крапивницы, рвоты, беспокойства или вялости, стридорозного дыхания, бронхоспазма. Такие острые и отчетливые реакции чаще отмечаются на молоко (в том числе козье), яйца, рыбу, мед, орехи, сою.

Если причина заболевания — продукт, который ребенок получает ежедневно, а клинические проявления реакции не столь бурные и развиваются не в первые минуты после еды, связь выявить крайне нелегко.

Необходимо помнить о том, что высыпания на коже — не единственное проявление атопического дерматита и пищевой аллергии. Гастроинтестинальные симптомы имеются почти у всех пациентов (у 80—97%). Характерны срыгивания, метеоризм, боли в животе, неустойчивый стул с выделением слизи, запоры, беспокойство после еды. Эти реакции плохо распознаются и наиболее часто трактуются как «дисбактериоз кишечника», лактазная недостаточность и пр. [4].

Иммунная непереносимость пищевых продуктов может быть обусловлена различными механизмами. Обсуждаются реактивный (IgE-зависимый) и IgE-независимый пути реакции. Последний, вероятно, связан с деятельностью аллергенспецифичных Т-клеток; его частота встречаемости может составлять от 15 до 40% всех случаев иммунной непереносимости, например, белков коровьего молока. Наличие различных механизмов иммунного ответа при пищевой аллергии и несовершенство лабораторных способов диагностики делают малоинформативными исследования на пищевую аллергию *in vitro* [4, 5]. Лабораторные методы диагностики бесполезны в качестве инструмента предсказания реакции на продукты, которые планируются к введению в рацион ребенка [1]. Пищевой дневник, постоянное отслеживание эффектов элиминации и провокации являются единственно достоверными [1, 5, 6] и помогают достичь наилучших результатов.

Введение прикорма начинается у детей с атопическим дерматитом в том же возрасте, что и у здоровых детей, — с 5-го месяца жизни [6, 7]. Принципиальных различий в тактике введения прикорма не существует. Однако для успешного введения прикорма необходимо соблюдать ряд важных правил:

1) некоторые продукты вводятся у детей с атопическим дерматитом намного позднее, чем у здоровых. Так, молочные продукты: сливочное масло, кефир,

творог — вводятся строго индивидуально, как правило, в возрасте старше 1 года; яйца, рыба, куриное мясо и другие продукты, часто вызывающие аллергию, вводятся только у детей старше года [7];

2) все продукты прикорма вводятся по отдельности, для оценки переносимости. На первых стадиях введения прикорма вводятся только монокомпонентные блюда («компонентом» следует считать даже минимальные добавки, такие как крахмал, растительное масло, специи и любые другие);

3) предпочтительны продукты детского питания с контролируемым качеством [7];

4) самое главное условие и залог успеха — комплексный подход к терапии атопического дерматита, включающий сочетание диеты, индивидуально подобранного ухода за кожей, наружной терапии, системной фармакотерапии.

Практически любой продукт питания может стать аллергеном и причиной развития пищевой аллергии [3]. Однако одни продукты питания обладают выраженными сенсибилизирующими свойствами, а у других эта способность менее сильная. В настоящей статье мы при разборе клинического примера хотим показать этапное введение прикорма у ребенка с атопическим дерматитом с преимущественным использованием линейки низкоаллергенных продуктов детского питания.

При назначении прикорма необходимо учитывать остроту и тяжесть атопического дерматита, выявленные и подозреваемые виновные аллергены [7]. В то же время диета в любой момент должна обеспечивать физиологические потребности ребенка в питательных веществах, энергии, витаминах, минералах [1, 7].

Если комплексное лечение атопического дерматита не налажено и заболевание протекает бесконтрольно, высока вероятность крайне неблагоприятного сценария: высыпания у ребенка непрерывно рецидивируют, что создает очень убедительную, но ложную картину «аллергии на все». Любая попытка ввести прикорм заканчивается неудачей. Неизбежна потеря доверия родителей к врачу, который не в состоянии посоветовать «действительно гипоаллергенное» питание для малыша. Подобные эпизоды нередко длятся месяцами, а у ребенка быстро формируются неправильные пищевые привычки. Нередки случаи грубого нарушения сроков введения прикорма, когда ребенок в возрасте 1 года и старше питается только грудным молоком (или адаптированной смесью). Такие нарушения непременно сказываются на нутритивном статусе и развитии ребенка. К негативным последствиям нарушения сроков введения прикорма относятся:

- дефицит микронутриентов (железа, цинка, меди и др.);
- задержка физического развития;
- задержка нервно-психического развития;
- нарушение формирования пищевых привы-

чек (в том числе навыков жевания и глотания, в дальнейшем отказ от твердой пищи);

- задержка созревания структуры и функции органов желудочно-кишечного тракта;
- запоры;
- анемии.

Таким образом, в начале наблюдения пациента проводятся необходимые диагностические и лечебные мероприятия. Прикорм не вводят у ребенка, находящегося в диагностическом периоде и периоде подбора терапии атопического дерматита [8].

Важным диетическим мероприятием у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, становится подбор диеты для кормящей матери. Ребенок на искусственном вскармливании должен получать индивидуально эффективную смесь на основе глубокого гидролиза казеиновых или сывороточных белков коровьего молока либо, по показаниям, аминокислотную смесь. Переход на новую смесь и оценка результата требуют, как правило, не менее 3–4 нед. Важно, что в этот период параллельно ведется подбор адекватной фармакотерапии атопического дерматита и комплексного ухода за кожей с тем, чтобы обострения стали минимально выраженными [6, 8, 9].

Далее начинают введение прикорма по принципу монокомпонентности; этапности; постоянного наблюдения и ведения записей, позволяющих оценить связь состояния кожи ребенка с введением прикорма.

Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни Союза педиатров России [7] рекомендует введение первого прикорма — овощного пюре или каши в возрасте от 4 до 6 мес, а мясного пюре — в возрасте старше 6 мес.

Для пациентов, плохо набирающих массу тела или склонных к диарее, возможно введение в качестве первого прикорма безмолочных каш, однако такие решения являются, скорее, исключением в аллергологической практике. Для большинства детей с атопией каши рекомендованы в качестве второго прикорма [4].

Таким образом, в качестве первого прикорма мы выбираем монокомпонентное (без сахара, соли, масла, загустителей) пюре из низкоаллергенных капусты брокколи, цветной капусты, кабачка. Количество пюре наращиваем обычным способом, доводя постепенно до 130–150 г на кормление. В дальнейшем, при хорошей переносимости, возможен переход на пюре из нескольких овощей, расширение ассортимента введением тыквы, картофеля, моркови, зеленого горошка. В связи с необходимостью отслеживать переносимость каждого нового компонента не менее 3 сут, процесс введения и расширения первого прикорма длится дольше, чем у здоровых детей. Новые компоненты не вводят в дни появления свежих ярких высыпаний на коже. Не допускают одновременного введения прикорма и вакцинации.

Овощные монокомпонентные пюре «ФрутоНяня» содержат только овощи и небольшое количество специально подготовленной детской воды. В ассортименте варианты «первого выбора» у детей с атопическим дерматитом: пюре из брокколи, из цветной капусты (разрешены к применению с возраста 4 мес), и «последующего выбора»: пюре морковное (разрешено к применению с возраста 4 мес), пюре тыквенное, пюре из кабачков и картофеля, пюре из брокколи и кабачков, пюре из цветной капусты и кабачков, пюре из яблок и кабачков (разрешены с возраста 5 мес).

Через 3–4 нед можно приступить к введению каши. Первой кашей для ребенка с атопическим дерматитом должна быть каша монокомпонентная, безмолочная, безглютеновая. Каши «ФрутоНяня» для первого прикорма: гречневая безмолочная (содержит гречневую муку, витамины, минеральные вещества), рисовая безмолочная (содержит рисовую муку, витамины, минеральные вещества). У детей с атопическим дерматитом, независимо от характера вскармливания (естественное и искусственное), для разведения каши целесообразно использовать смесь-гидролизат. Такое добавление поможет насытить рацион ребенка как калорийностью, так и необходимыми витаминами и микроэлементами [9].

После успешного введения каши ребенок может получать прикорм 3 раза в день: 2 раза овощи, 1 раз кашу или наоборот. Далее возможно введение фруктового пюре (из яблок, груш, чернослива, кураги, черники), оно используется в качестве десерта либо в комбинации с кашкой детям, которым не нравится вкус каши. Однако чаще у детей с атопическим дерматитом предпочтение отдается 3-му мясному прикорму.

Мясное пюре вводится в возрасте 6,5–7 мес, вначале в количестве до 30 г, в 7–8 мес жизни объем мясного пюре должен составлять около 50 г/сут, а к году — до 70 г [4]. Если ребенок находится на безмолочном питании (не получает ни грудного молока, ни адаптированной смеси), ему необходимо большее количество мясного пюре. В этом случае ребенок получает мясное пюре 2–3 раза в течение дня.

Пациентам, чувствительным к белку коровьего молока, в качестве стартовых не подходят пюре из говядины, телятины. Всем детям с аллергическими проявлениями нежелательно введение курицы до 12 мес жизни. Хорошей альтернативой служит пюре на основе свинины, кролика, индейки, ягнятины. Пюре из мяса индейки «ФрутоНяня» содержит: мясо индейки, охлажденное (55%), воду, кукурузное масло, муку рисовую (не более 5% для консистенции). Пюре из мяса кролика «ФрутоНяня» содержит: мясо кролика, охлажденное (55%), воду, кукурузное масло, муку рисовую (не более 5% для консистенции).

Необходимо особо подчеркнуть благоприятные результаты клинического испытания линейки про-

дуктов первого прикорма у детей с отягощенной наследственностью по атопии и легкими проявлениями атопического дерматита [10, 11]; Клиническое исследование проводилось в Научном центре здоровья детей РАМН [10, 11]. Отмечено отсутствие аллергических реакций на продукты прикорма «ФрутоНяня» со стороны как кожи, так и желудочно-кишечного тракта.

Важно понимать, что гарантирует использование консервов для детского питания. Детское питание «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС») производится в стеклянной таре методом горячего розлива. Сырьем для изготовления пюре являются свежие овощи, контролируемые по параметрам безопасности и заготовленные с использованием технологии шоковой заморозки, а не избыточного нагрева, как у некоторых других производителей. Такой подход снижает разрушение витаминов. В результате продукт по безопасности (отсутствие нитратов, пестицидов и пр.) значительно превосходит пюре, изготовленные дома из покупных овощей. Питательная ценность продукта выше, чем у пюре домашнего приготовления из овощей и фруктов «с дачи», поскольку дачные плоды хранят в течение многих месяцев при комнатной температуре либо замороженными в бытовом морозильнике.

Приводим клинический пример вскармливания ребенка первого года жизни с атопическим дерматитом.

Девочка Ксения родилась доношенной, росла и развивалась по возрасту, не болела острыми заболеваниями, вакцинирована по календарю. Ребенок с отягощенной по атопии наследственностью (у отца атопический дерматит, поллиноз). Ребенок с рождения на искусственном вскармливании. С возраста 3 мес родители стали замечать у девочки периодические высыпания в виде гиперемии, отека и мелких папул на щеках, шее, спине. Первое время высыпания спонтанно исчезали в течение 5–8 дней. С 4,5 мес жизни высыпания приобрели постоянный характер, появился зуд, беспокойство ребенка. Никакого лечения не проводилось, но были попытки замены смеси. Вначале адаптированную молочную смесь, которую получал ребенок, необоснованно заменили смесью антирефлюксного действия, затем — на смесь на основе цельного козьего молока, через 2 нед — на смесь на основе частичного гидролиза категории ГА (профилактическая смесь). Эффекта от этих мер не получено, на «подбор смеси» затрачено более 1,5 мес. Было принято решение о необходимости ввести первый прикорм и, таким образом, «вытеснить» определенную объемную часть молочной смеси. Первые попытки введения пюре из цветной капусты (1 день), затем кабачка (2 дня), затем рисовой каши (1 день) приводили к быстрому появлению яркой гиперемии, свежих высыпаний атопического дерматита в добавление к уже имеющимся. Родители потеряли

веру в наблюдавших их ребенка врачей и обратились к другим консультантам. В возрасте 7 мес ребенку порекомендовали перейти на смесь на основе глубокого гидролиза сывороточного белка коровьего молока и временно воздержаться от введения прикорма. Через 1 нед после перехода на гидролизат кожа у девочки практически полностью очистилась. Родители возобновили попытки введения прикормов (те же цветная капуста, кабачок), после чего немедленно появились свежие яркие высыпания на лице.

К нам на кафедру аллергологии и клинической фармакологии ребенок впервые поступил на осмотр в возрасте 7,5 мес. Девочка активная, развита по возрасту. При осмотре выявлены сухость кожи, слабая, местами умеренная. На коже лица небольшие, диаметром менее 1 см участки отека и гиперемии. Мокнутия, расчесов, вторичного инфицирования кожи нет. На основании данных анамнеза и физического осмотра установлен диагноз: атопический дерматит, легкое течение; пищевая аллергия, сенсибилизация к белкам коровьего молока. Терапия заболевания, заключающаяся на день осмотра только в использовании лечебного гидролизата, дополнена препаратами топического действия (пимекролимус 1% крем 2 раза в день, наносить регулярно на очаги высыпаний) и системного действия (цетиризин в каплях длительным курсом). Через 2 нед от начала комплексной терапии (в возрасте 8 мес) возобновили введение первого прикорма — овощное пюре из кабачка. Через несколько дней, когда объем овощного пюре довели до 50 г, начали чередовать пюре из брокколи и цветной капусты. В течение 10 дней довели объем овощного пюре до 80 г (объем полной банки), а в течение 2 нед — до 150 г. В дальнейшем, после небольшого периода адаптации ввели второй прикорм — гречневую, а затем рисовую каши. Каши разводили смесью-гидролизатом.

Через 1,5 мес от первого осмотра в возрасте 9 мес ребенок был повторно осмотрен. За это время успешно введены два вида прикорма: монокомпонентные овощи (брокколи, цветная капуста) и безмолочные каши (гречневая и рисовая). За время введения прикорма отмечались транзиторные реакции легкой степени выраженности: во время введения овощей — эпизоды уплотнения стула (прошли самостоятельно), во время введения каш — папулезные высыпания на лице (купированы нанесением крема пимекролимуса в течение 2–3 сут). Все время наблюдения родители вели пищевой дневник ребенка для оценки причинных связей питания и состояния ребенка.

В возрасте 9 мес 1 нед в рацион ребенка ввели первое мясное пюре из кролика. Обратим внимание на то, что при пищевой аллергии имеет значение каждый из компонентов, входящий в состав блюда. Мясные пюре «ФрутоНяня» содержат небольшие количества рисовой муки для консистенции. В данной

ситуации важно то, что ребенок к моменту введения мясного пюре уже получал рисовую кашу и хорошо переносил ее. В возрасте 10,5 мес в рационе ребенка: перечисленные овощи и каши, мясные пюре из кролика, индейки, ягненка, пюре яблочное и свежесжатый мандариновый сок (1 чайная ложка в день). В период активного введения прикормов, являющихся серьезной антигенной нагрузкой, не проводили профилактические вакцинации. Высыпания atopического дерматита периодически рецидивировали, что требовало нанесения крема пимекролимуса с частотой 5–7 дней в месяц и непрерывного приема капсель цетиризина.

На клиническом примере мы стремились показать следующее.

- Залог успеха в ведении детей с пищевой аллергией — комплексное лечение.
- Сочетание наружной, системной терапии,

правильного подбора основного (молочного) питания обеспечит хорошие возможности для своевременного введения прикормов.

- Для детей с пищевой аллергией идеально подходят монокомпонентные продукты прикорма: овощи, каши, мясные пюре.

- Для пациентов с пищевыми аллергическими реакциями особенно показаны в качестве стартовых прикормов готовые продукты детского питания, а не самостоятельно приготовленные овощные, мясные пюре.

Продукция отечественного производителя «ОАО ПРОГРЕСС» под торговой маркой «ФрутоНяня» отвечает всем международным и российским стандартам качества и безопасности детского питания, а хорошая переносимость этих продуктов детьми с пищевой аллергией и atopическим дерматитом подтверждена клиническими исследованиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при atopическом дерматите у детей. Ст-Петербург 2005; 75. (Makarova I.V. Dietary treatment and complex approach to topical therapy of atopie dermatitis in children. St-Petersburg 2005; 75.)
2. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopie dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006; 61: 969–987.
3. Современная стратегия терапии atopического дерматита: программа действий педиатра. Согласительный документ ассоциации детских аллергологов-иммунологов России. М 2004; 96. (Contemporary strategy on atopie dermatitis therapy: pediatrician mode of action. Russian Children allergist and immunologist Association consensus report. Moscow 2004; 96.)
4. Камаев А.В. Рациональное введение прикорма детям с atopическим дерматитом и предрасположенностью к аллергическим реакциям как возможность профилактики atopического марша. Педиатр фармакол 2011; 8: 3: 75–79. (Kamaev A.V. Rational introduction of complimentary food for infants with atopie dermatitis and allergic reactions aptitude as a possibility to prevent atopie march. Pediat farmakol 2011; 8: 3: 75–79.)
5. Чебуркин А.А. Диагностика аллергической и неаллергической формы пищевой непереносимости у детей. Вopr соврем педиат 2013; 2: 44–51. (Cheburkin A.A. Diagnosis of allergic and nonallergic food intolerance in children. Vopr sovrem pediat 2013; 2: 44–51.)
6. Høst A., Koletzko B., Dreborg S. et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 1999; 8: 80–84.
7. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М: Союз педиатров России 2011; 68. (National program on infant feeding optimization in Russian Federation. Moscow: Russian Pediatrician Union 2011; 68.)
8. Vandenas Y., Brueton M., Dupont C. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child 2007; 92: 902–908.
9. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Камаев А.В. и др. Аллергия к белкам коровьего молока. Современные гидролизные смеси в лечении и профилактике. Методические рекомендации. СПбГПМА 2010; 32. (Korostovtsev D.S., Makarova I.V., Kamaev A.V. et al. Cow's milk protein allergy. Contemporary hydrolyzed formulas in treatment and prevention. Methodic recommendations. SPbSPMA 2010; 32.)
10. Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Диетологические возможности профилактики atopии у детей в период введения прикорма. Вopr соврем педиат 2012; 11: 4: 1–8. (Turti T.V., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E. et al. The possibilities of diet prophylaxis of atopie in children at the period of additional feeding introduction. Vopr sovrem pediat 2012; 11: 4: 1–8.)
11. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Боровик Т.Э. и др. Роль мясных продуктов прикорма в профилактике аллергии у детей первого года жизни. Педиатр фармакол 2013; 11: 4: 106–112. (Turti T.V., Borovik T.E., Namazova-Baranova L.S. et al. Possibilities of using meat products of industrially manufactured beikost for allergy prevention in children of 0-1 years of age. Pediatr farmakol 2013; 11: 4: 106–112.)

Поступила 06.02.14

Сравнительная характеристика показателей физического развития подростков 14 лет Воронежской области

В.П. Ситникова, Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова, О.В. Минакова, О.В. Жукова, Е.М. Чичуга, А.Е. Назаренко

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко; Воронежский институт высоких технологий; Воронежская областная детская клиническая больница № 1

Trends in the physical development indicators of 14-year-old adolescents in the Voronezh Region

V.P. Sitnikova, T.L. Nastausheva, O.A. Zhdanova, O.V. Minakova, O.V. Zhukova, E.M. Chichuga, A.E. Nazarenko

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy; Voronezh Institute of High Technologies; Voronezh Regional Children's Clinical Hospital One

Представлены результаты статистической оценки (с использованием сигмального и центильного анализа) длины и массы тела 434 мальчиков и девочек 14 лет, проживающих на территории Воронежской области в 2011–2012 гг. Показатели длины тела девочек были сопоставимы с Региональными показателями физического развития детей Воронежской области (1997–1999 гг.). Длина тела мальчиков характеризовалась большим разбросом полученных значений, по сравнению с 1997–1999 гг. наблюдалось увеличение средних показателей. При исследовании массы тела у мальчиков и девочек выявлен значительный разброс значений с тенденцией к увеличению массы тела. Проведенные исследования указывают на необходимость пересмотра региональных показателей длины и массы тела подростков каждые 10 лет.

Ключевые слова: подростки, физическое развитие, длина тела, масса тела.

The paper presents the results of statistical (sigma and percentile) analysis of height and weight in 434 boys and girls aged 14 years from the Voronezh Region in 2011–2012. The girls' height was comparable with the regional indicators of physical development in the children of the Voronezh Region (1997–1999). The boys' height was characterized by a wide scatter of the obtained values; but there was an increase in the mean values as compared to the 1997–1999 data. Examinations of the boys and girls revealed a wide scatter in their weight with its increasing tendency. The performed examinations indicate the need for revision of the regional height and weight values for teenagers every ten years.

Key words: teenagers, physical development, height, weight.

Важными характеристиками состояния здоровья детей и подростков являются показатели физического развития. Недостаточное вскармливание и питание, дефекты ухода и воспитания, неблагоприятные факторы окружающей среды, наличие хронических

заболеваний, длительный прием различных медикаментозных средств — все это влияет на процессы роста и развития [1–3]. Постоянный контроль за показателями физического развития детей и подростков имеет не только физиологическое и медицинское, но и социальное значение, так как отражает процессы, происходящие в среде, где проживает ребенок [4–6].

В период 1997–1999 гг. нами проводились исследования длины и массы тела детей (возраст от 0 до 14 лет) в Воронежской области, позволившие разработать региональные показатели длины и массы тела детей [7]. Но показатели развития динамично меняются вслед за изменением условий жизни, питания, состояния окружающей среды, качества оказания медицинской помощи [8–10]. В связи с этим целью представленного исследования было сравнительное изучение показателей физического развития (длина и масса тела) подростков 14 лет, проживающих на территории Воронежской области.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:94–98

Адрес для корреспонденции: Ситникова Валентина Пантелеевна — д.м.н., проф. каф. госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

Настаушева Татьяна Леонидовна — д.м.н., проф., зав. той же каф.

Жданова Ольга Александровна — к.м.н., докторант той же каф.

Чичуга Екатерина Михайловна — асп. той же каф.

Назаренко Андрей Евгеньевич — интерн Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

394000 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Минакова Ольга Владимировна — к.т.н., доц. каф. информационных систем Воронежского института высоких технологий

394043 Воронеж, ул. Ленина, 73А

Жукова Ольга Валентиновна — зав. Центром здоровья Воронежской областной детской клинической больницы № 1

394024 Воронеж, ул. Бурденко, д. 1

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Показатели длины и массы тела исследованы у 434 подростков 14 лет, проживающих в Воронеже и Воронежской области. Использовались данные, полученные при проведении плановых диспансерных осмотров подростков в 2011—2012 гг. в Городской детской поликлинике № 3 Воронежа и Центре здоровья Воронежской областной детской клинической больницы № 1.

Среди осмотренных подростков было 237 (54,6%) мальчиков и 197 (45,4%) девочек. Жители Воронежа — 131 (30,2%) человек, районов Воронежской области — 303 (69,8%). Анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки Statistica 6.1. Среднее значение представлено совместно со средним квадратическим отклонением (СКО), проверка согласия наблюдаемого распределения с нормальным осуществлялась по критерию Шапиро — Уилка. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении статистического анализа исследуемых значений длины тела у подростков 14 лет получены следующие данные (табл. 1). Выборка мальчиков характеризовалась большим разбросом полученных значений длины тела. Разница между максимальным и минимальным значением длины тела у девочек составила 40 см, у мальчиков — 46,6 см. Коэффициент вариации — 5,5% у мальчиков и 4,1% у девочек.

Медиана и среднее значение длины тела девочек совпали, но отмечалась небольшая левосторонняя асимметрия наблюдаемого распределения полученных значений длины тела по сравнению с нормальным распределением (коэффициент асимметрии имел отрицательное значение), концентрация наблюдений около среднего значения была невысокой. Медиана и среднее значение длины тела маль-

чиков несколько различались. У мальчиков чаще фиксировалось наибольшее отклонение длины тела от среднего в области низких значений (рис. 1). Наблюдаемые распределения статистически значимо отклонялись от нормального ($W=0,979$ с уровнем значимости $p=0,002$ для значений длины тела мальчиков и $W=0,983$, $p=0,02$ — девочек).

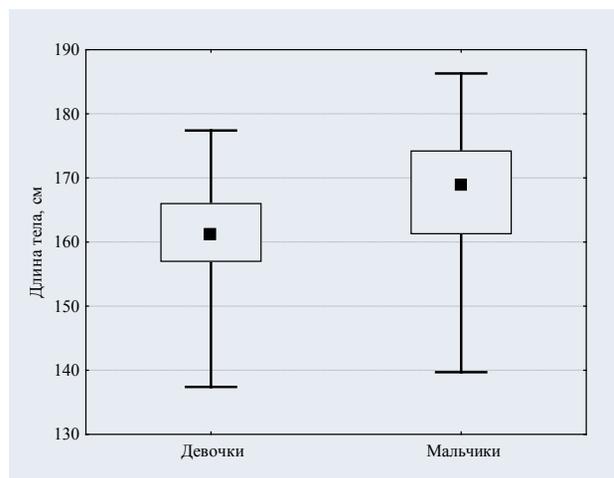


Рис. 1. Статистические характеристики длины тела девочек и мальчиков в 2011—2012 гг.

Между выборочными значениями длины тела мальчиков (среднее значение $167,8 \pm 9,3$) и девочек (среднее значение $161,2 \pm 6,5$) по критерию Манна—Уитни выявлены статистически значимые различия ($U=12895,5$, $p<0,001$), их сопоставление представлено на рис. 1 выборочной медианой, верхней и нижней квартилями, максимальным и минимальным значениями.

Статистические характеристики, полученные при анализе значений массы тела у подростков 14 лет, представлены в табл. 2. При сравнении выборок массы тела у мальчиков и девочек выявлен значительный разброс полученных значений. Разница между максимальным и минимальным значением у девочек составила 62,8 кг, а у мальчиков — 79,8 кг, но не пре-

Таблица 1. Статистические характеристики длины тела (в см) подростков 14 лет в 2011—2012 гг.

Подростки	Среднее	СКО	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Коэффициент асимметрии	Коэффициент эксцесса
Девочки	161,2	6,5	161,2	137,4	177,4	-0,42	0,79
Мальчики	167,8	9,3	166,6	139,7	186,3	-0,49	-0,09

Примечание. СКО — среднее квадратическое отклонение

Таблица 2. Показатели массы тела (в кг) у подростков 14 лет в 2011—2012 гг.

Подростки	Среднее	СКО	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Коэффициент асимметрии	Коэффициент эксцесса
Девочки	51,8	10,2	53,1	28,7	91,5	0,82	1,44
Мальчики	58,2	13,7	57,0	33,2	113,0	0,92	1,42

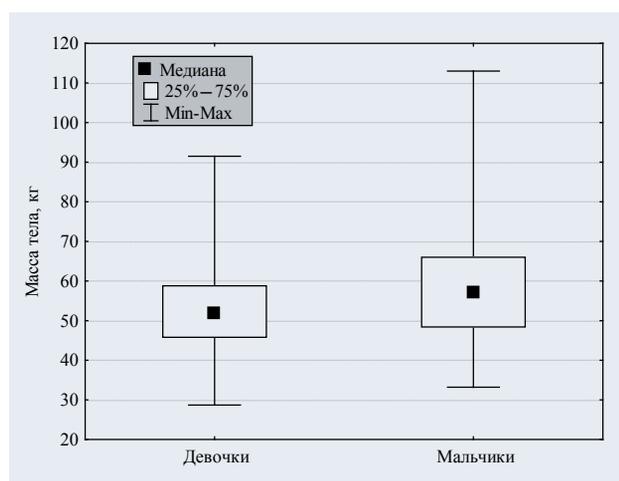


Рис. 2. Статистические характеристики массы тела девочек и мальчиков в 2011–2012 гг.

вышла 6 СКО. Коэффициент вариации составил 13,7% у мальчиков и 19,2% у девочек.

Медиана и среднее значение массы тела девочек различались на 1,3 кг, мальчиков — на 0,8 кг. Наибольшие отклонения полученного распределения значений массы тела девочек и мальчиков были в сторону увеличения массы, коэффициент асимметрии имел положительные значения, что указывает на правостороннюю асимметрию полученного распределе-

ния. При этом концентрация наблюдений у среднего значения также была невысока (рис. 2).

Наблюдаемые распределения значений массы тела девочек и мальчиков статистически значимо отклонялись от нормального ($p < 0,0001$). Между значениями массы тела мальчиков (среднее $58,2 \pm 13,7$ кг) и девочек (среднее $51,8 \pm 10,2$ кг) по критерию Манна–Уитни ($U = 18206,5$) выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Их сопоставление представлено на рис. 2 выборочной медианой, верхней и нижней квартилями, максимальным и минимальным значениями.

Ввиду значительных отличий распределений исследуемых показателей от нормального распределения нами проведен центильный анализ — использование центильных таблиц и коридоров. Полученные значения процентилей длины тела подростков 14 лет приведены в табл. 3.

Сопоставление полученных процентильных значений длины тела у подростков с использованием центильных таблиц Региональных показателей физического развития детей Воронежской области (1997–1999 гг.) [7] представлено в табл. 4 и на рис. 3, 4 с использованием сплайн-интерполяции линейными полиномами.

Из представленных данных видно, что центильное распределение длины тела девочек в 2011–2012 гг.

Таблица 3. Процентильные значения длины тела (в см) девочек и мальчиков 14 лет в 2011–2012 гг.

Процентиль	Девочки	Мальчики
3-й	148,1	149,5
10-й	153,1	155,0
25-й	157,0	161,3
50-й	161,2	168,8
75-й	166,0	174,2
90-й	170,0	179,0
97-й	172,0	182,5

Таблица 4. Частота встречаемости значений длины тела мальчиков и девочек в 2011–2012 гг. в центильном распределении 1997–1999 гг. (%)

Процентиль	Частота встречаемости в 1997–1999 гг.	Частота встречаемости в 2011–2012 гг.	
		мальчики	девочки
Менее 3-го	3	2,2	2,0
3–10-й	7	4,5	7,1
10–25-й	15	9,7	16,8
25–50-й	25	16,6	20,3
50–75-й	25	21,7	25,9
75–90-й	15	24,4	13,7
90–97-й	7	12,8	13,2
Более 97-го	3	12,6	1,0

Таблица 5. Процентильные значения массы тела (в кг) девочек и мальчиков 14 лет в 2011—2012 гг.

Процентиль	Девочки	Мальчики
3-й	38,0	38,9
10-й	42,1	41,1
25-й	48,4	45,8
50-й	57,0	53,1
75-й	66,0	58,8
90-й	76,2	65,0
97-й	88,7	75,8

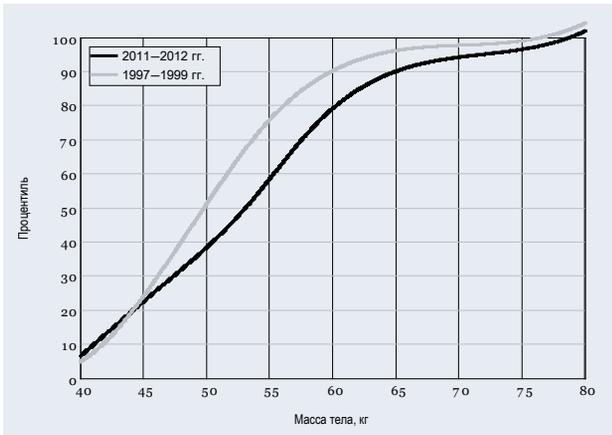


Рис. 3. Сопоставление процентильных значений массы тела девочек в 2011—2012 и 1997—1999 гг.

совпало с центильным распределением 1997—1999 гг. в большинстве центильных коридоров [7]. Только в коридор от 90-го до 97-го процентиля вошло 13,2% наблюдений по сравнению с 7% в 1997—1999 гг., что указывает на возрастание числа девочек с высоким ростом по сравнению с 1997—1999 гг.

Центильное распределение длины тела мальчиков значительно отличалось от такового в 1997—1999 гг., наблюдался сдвиг в сторону более высоких значений роста. Средним значениям центильного распределения в 1997—1999 гг. (50% наблюдений) соответствовали только 38,3% исследуемых значений. В то же время 49,8% полученных данных вошли в коридоры свыше 75-го процентиля.

Полученные нами значения процентилей массы тела подростков 14 лет представлены в табл. 5. Сопоставление полученных значений с данными центильных таблиц Региональных показателей физического развития детей Воронежской области (1997—1999 гг.) [7] представлено на рис. 3, 4 с использованием сплайн-интерполяции линейными полиномами.

Центильное распределение массы тела девочек в 2011—2012 гг. отличалось от данных 1997—1999 гг., наблюдалась явно выраженная тенденция к увеличению массы тела. Количество детей с высокой массой (90—97-й процентиль) — 14,2%, что в 2 раза превышало половозрастной региональный норматив, по-

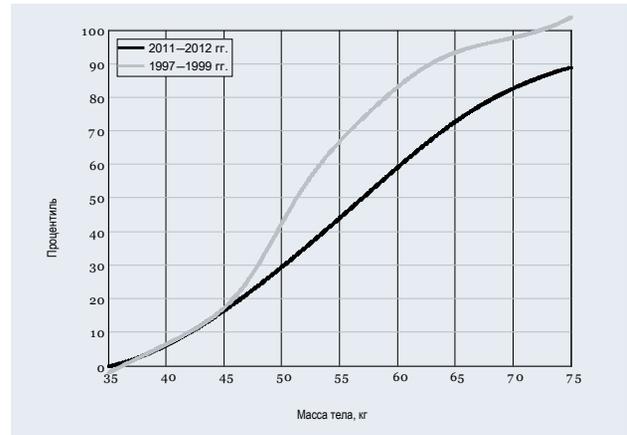


Рис. 4. Сопоставление процентильных значений массы тела мальчиков в 2011—2012 и 1997—1999 гг.

лученный по результатам исследований 1997—1999 г., а с очень высокой массой — 8,6%, что практически в 3 раза выше нормативных данных 1997—1999 гг. Нормальные значения массы тела (от 25-го до 75-го процентиля возрастного регионального норматива 1997—1999 гг.) наблюдались только у 36% обследованных подростков в 2011—2012 гг. Процентное соотношение девочек с низкой и очень низкой массой тела было сохранено и составляло 8,6 и 2%.

При анализе массы тела мальчиков наблюдалась та же тенденция. Частота встречаемости подростков с очень низкой и низкой массой тела по сравнению с региональным справочником 1997—1999 гг. соответствовала норме и составляла 2,1 и 7,2%. В диапазоне нормальных значений массы тела находился всего 31,6% наблюдений, но значительно преобладало число подростков с высокой (13,5%) и очень высокой массой тела (18,1%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования подтвердили необходимость дифференцированного подхода к изучению показателей длины и массы тела детей с учетом пола, особенно в подростковом периоде. На изменения параметров физического развития каждые 10 лет указывают российские и зарубежные исследователи [1, 10]. Длина тела у девочек является более стабиль-

ным показателем, полученные значения совпадают с центильным распределением 1997—1999 гг. По сравнению с данными, представленными в региональных стандартах, несколько увеличилось число девочек с высоким ростом (13,2% наблюдений находятся в диапазоне 90—97-го процентиля). Длина тела у мальчиков характеризуется большим разбросом полученных значений и сдвигом в сторону более высоких показателей роста. В течение последних 12—14 лет средний рост мальчиков увеличился: в диапазон свыше 75-го процентиля попали 49% подростков.

Масса тела у мальчиков и девочек характеризуется большим разбросом полученных значений. При сравнении с региональными показателями 1997—1999 гг у подростков выявлена тенденция к увеличению массы тела. Тенденция к увеличению индекса массы тела и частоты ожирения у детей и, особенно, у подростков отмечена во всем мире [8, 9].

Проведенные исследования указывают на необходимость пересмотра региональных показателей длины и массы тела не реже 1 раза в 10 лет и, в первую очередь, для мальчиков-подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ямпольская Ю.А. Региональное разнообразие и стандартизованная оценка физического развития детей и подростков. Педиатрия 2005; 6: 73—76. (Yampolskaya Yu.A. Regional variety and standardized assessment of physical development of children and teenagers. *Pediatriya* 2005; 6: 73—76.)
2. Изаак С.И., Панасюк Т.В. Характеристика физического развития школьников различных регионов России. Гигиена и санитария 2005; 5: 61—64. (Izaak S.I., Panasyuk T.V. Characteristic of physical development of school children in various regions of Russia. *Hygiene and sanitation* 2005; 5: 61—64.)
3. Швырев А.П., Ситникова В.П., Минакова О.В. Особенности физического развития детей с нефропатиями. Воронеж 2010; 131. (Shvyrev A.P., Sitnikova V.P., Minakova O.V. Characteristics of physical development of children with nephropathy. *Voronezh* 2010; 131.)
4. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практическое руководство. Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. М: ГЭОТАР-Медиа 2006; 432. (Height and development physiology in children and teenagers (theoretical and clinical questions): practical manual. Eds A.A. Baranov, L.A. Shcheplyagina. Moscow: GEOTAR-Media 2006; 432.)
5. Butte NF, Garza C, de Onis M. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *J Nutr* 2007; 137: 1: 153—157.
6. Okafor C.I. The metabolic syndrome in Africa: current trends. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 56—66.
7. Пенкин В.Н., Ситникова В.П. Особенности длины и массы тела детей Воронежской области. Воронеж 2003; 22. (Penkin V.N., Sitnikova V.P. Characteristics of height and weight of children in Voronezh region. *Voronezh* 2003; 22.)
8. Ogden C.L., Carrol M.D., Kit B.K. et al. Prevalence of obesity in the United States, 2009 — 2010. *NCHS data brief* 2012; 82.
9. Valdes Pizarro J., Royo-Bordonada M.A. Prevalence of childhood obesity in Spain: National Health Survey 2006—2007. *Nutr Hosp* 2012; 27: 154—160.
10. Luepker R.V., Jakobs D.R., Prineas R.J., Sinaiko A.R. Secular trends of blood pressure and body size in a multi-ethnic adolescent population: 1986 to 1996. *J Pediatr* 1999; 134: 668—674.

Поступила 21.11.13

Интеллектуальное развитие детей, рожденных женщинами с невынашиванием беременности в анамнезе

Б.Г. Гинзбург, Е.Н. Калитко

Калужская областная клиническая больница; Калужский государственный институт модернизации образования

Intellectual development of children born to women with a history of recurrent miscarriages

B.G. Ginzburg, E.N. Kalitko

Kaluga Regional Clinical Hospital; Kaluga State Institute of Educational Modernization

В последнее время появилось много работ, посвященных оценке здоровья и развития детей, родившихся в семьях с нарушением фертильности после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Цель работы: определить уровень интеллектуального развития детей, рожденных в семьях, отягощенных невынашиванием беременности. База данных состояла из 71 ребенка, рожденного в семьях с репродуктивными потерями после проведения лимфоцитотерапии. Оценка показателя интеллектуального развития детей проводилась по методике Д. Векслера. Результаты исследования сравнивались с данными тестирования 1700 детей аналогичного возраста, проживающих в средней полосе России. Согласно полученным результатам, интеллектуальное развитие детей, рожденных в семьях с репродуктивными потерями после проведения лимфоцитотерапии, статистически значимо не отличалось от популяционных показателей. Не установлено связи между течением беременности и серьезными нарушениями интеллекта у обследованных детей. Можно предположить, что более высокий уровень образования семей с репродуктивными потерями по сравнению с популяцией является фактором лучшей социальной адаптации семей, создающих для детей лучшие условия развития.

Ключевые слова: дети, невынашивание беременности, интеллект, лимфоцитотерапия.

Recently, there have been many publications on the assessment of the health and development of children born after in vitro fertilization (IVF) in the families with fertility problems. The purpose of the investigation was to determine the level of intellectual development in the children born in the families with a history of miscarriage. The database consisted of 71 children born after lymphocytotherapy in the families with reproductive losses. The children's intellectual development was evaluated by the method developed by D. Wechsler. The findings were compared with the testing data on 1,700 children of the same age in central Russia. According to the results obtained, the intellectual development of children born after lymphocytotherapy in the families with reproductive losses did not significantly differ from its population-based indicators. No association was found between the course of pregnancy and severe intelligence disorders in the examinees. The higher educational level of families with reproductive losses versus the population-based level can be inferred to be a factor for the better social adaptation of families who create better conditions for their children to develop.

Key words: children, miscarriage, intelligence, lymphocytotherapy.

В последнее время появилось много работ, посвященных оценке здоровья и развития детей, родившихся в семьях с нарушением фертильности, в частности, после применения вспомогательных репродуктивных технологий [1, 2]. Неоднозначность полученных результатов является основанием для активного изучения данной проблемы. Так, все большее внимание уделяется оценке психологического развития детей, рожденных в семьях с нарушением репродуктивной функции [3]. Ранее нами было установлено, что уровень образования в семьях, обратив-

шихся за специализированной помощью по поводу репродуктивных потерь, статистически значимо ($p < 0,001$) выше популяционного. Целью настоящей работы было определение уровня интеллектуального развития детей в семьях с нарушением репродуктивной функции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего были собраны сведения о 71 ребенке, которые родились в семьях с невынашиванием беременности после проведения лимфоцитотерапии (основная группа) [4]. В результате в этих семьях 92% беременностей закончились родами, что значительно выше общепопуляционной частоты — 83–85%. В то же время сохраненные беременности более чем в 2 раза чаще протекали с акушерской патологией, сопровождавшейся фетоплацентарной недостаточностью, и, как следствие, приводили к гипоксически-ишемическим перинатальным повреждениям, которые мо-

© Б.Г. Гинзбург, Е.Н. Калитко, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:99–102

Адрес для корреспонденции: Гинзбург Борис Григорьевич — к.м.н., зав. консультативной поликлиникой Калужской областной больницы 248007 Калуга, ул. Вишневого, д. 1

Калитко Елена Николаевна — руководитель психологической службы здоровья Калужского государственного института модернизации образования

248000 Калуга, ул. Гагарина, д. 1

гли послужить причиной снижения интеллектуальных способностей у детей.

Оценка показателей интеллектуального развития детей проводилась по методике Векслера (Wechsler Intelligence Scale for Children) [5]. Тестирование детей в возрасте от 5 до 8 лет осуществлялось психологами образовательного учреждения «Психолого-медико-педагогический центр диагностики и консультирования» Калуги. Наши результаты сравнивались с данными исследования, проведенного у 1700 детей аналогичного возраста в средней полосе России (группа контроля) [5].

Тестирование включало 12 субтестов, составляющих вербальную и невербальную шкалы.

Вербальные субтесты: 1. Субтест общей осведомленности. Используется для оценки относительно простых сведений и знаний. 2. Субтест общей понятливости. Оценивает полноту понимания смысла выражений, способность к суждению, понимание общественных норм. Испытуемый должен дать ответ о своих предполагаемых действиях в описанной ситуации. 3. Арифметический субтест. Оценивает концентрацию внимания, легкость оперирования числовым материалом. 4. Субтест установления сходства. Оценивает способность к формированию понятий, классификаций, упорядочиванию, абстрагированию, сравнению. 5. Субтест повторения цифровых рядов. Направлен на исследование оперативной памяти и внимания, состоит из двух частей — запоминания и повторения чисел в прямом и обратном порядке. 6. Словарный субтест. Необходим для изучения вербального опыта (понимания и умения определить содержание слов).

Невербальные субтесты: 1. Субтест шифровки цифр. Изучает степень усвоения зрительно-двигательных навыков. Задача состоит в том, чтобы написать под каждой цифрой в клеточке соответствующий ей символ из предлагаемого набора. 2. Субтест нахождения недостающих деталей. Применяется для изучения особенности зрительного восприятия, наблюдательности, способности отличить существенные детали. 3. Субтест кубиков Косса. Направлен на изучение сенсомоторной координации, способности синтеза целого из частей. 4. Субтест последовательности картинок. Исследует способность к организации фраг-

Таблица 1. Критерии оценки уровня интеллекта [6].

Уровень интеллектуального развития	IQ, ед.
Очень высокий	130 и выше
Высокий	120—129
Выше среднего	110—119
Средний	90—109
Ниже среднего	80—89
Пограничный	70—79
Крайне низкий	69 и ниже

ментов в логическое целое, к пониманию ситуации и предвосхищению событий. 5. Субтест составления фигур. Необходим для изучения способности синтеза целого из частей. 6. Субтест «Лабиринты». Направлен на изучение аналитических способностей, умение последовательно решать перцептивные задачи.

Стандартный вариант обработки заключался в подсчете первичных «сырых» оценок по каждому субтесту. «Сырые» оценки отдельно по вербальной и невербальной части суммировались и по таблицам определялись показатели общего, вербального и невербального IQ (коэффициент интеллекта). Для оценки уровня интеллекта Д. Векслер (цит. по [6]) предложил краткую качественную интерпретацию показателей IQ (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты тестирования детей из основной группы для оценки интеллектуального развития по методу Векслера и данные по популяции детей средней полосы России представлены в табл. 2.

Анализ оценки общего интеллекта показал, что количество детей с уровнем интеллекта выше среднего в основной группе составило 27,1%, что достоверно выше показателя у детей средней полосы России (группа контроля), равного 16,1% [5]. В основной группе дети с очень высоким уровнем интеллекта не зарегистрированы. По количеству детей со средним и высоким уровнем интеллекта существенных различий между группами не обнаружено. Число детей с нарушением интеллекта и пограничным уровнем интеллектуального развития в основной группе было ниже, чем в контроле (различие недостоверно). Проведенный анализ по *t*-критерию Стьюдента показал, что в основном выборки одинаковы, различия получены только по количеству детей с уровнем интеллекта выше среднего (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что уровень интеллекта у детей, рожденных в семьях с невынашиванием беременности после проведенной лимфоци-

Таблица 2. Результаты исследования интеллектуального развития по методике Векслера у детей основной группы

Характеристика уровня интеллектуального развития	Основная группа (n=71), %	Группа контроля (n=1700), %	p-уровень
Очень высокий	—	2,2	
Высокий	5,7	6,7	0,7406
Выше среднего	27,1	16,1	0,0145*
Средний	51,4	50,0	0,8172
Ниже среднего	11,4	16,1	0,2888
Пограничный	2,6	6,7	0,1708
Крайне низкий	1,4	2,2	0,6502

Примечание. * — Значимые различия.

терапии, практически не отличается от результатов тестирования детей в популяции средней полосы России. При этом процент детей с уровнем интеллектуального развития выше среднего в основной группе больше, чем в группе контроля.

Согласно данным литературы, влияние генетических факторов на общий IQ детей в возрасте 6—16 лет составляет 43%, а средовых факторов — 57% [7]. В изучаемых группах к средовым факторам нами были отнесены патология беременности и, как следствие, хроническая гипоксия плода и фетоплацентарная недостаточность. Суммарно частота нарушений течения беременности в основной группе в 2 раза превышала аналогичные показатели в контроле. Таким образом, установленные нами средовые нарушения могли повлиять на развитие головного мозга плода у детей основной группы, но фактически уровень интеллектуального развития у этих детей не отличался от показателей, полученных в популяции.

В то же время период проявления и степень тяжести перинатальных нарушений определяют характер повреждений отделов мозга. В моделях на животных показано, что относительно короткие периоды гипоксии плода могут приводить к гибели нейронов (мозжечок, гиппокамп, кора) и к повреждению белого вещества мозга. Хроническая плацентарная недостаточность легкой степени, которая включает в себя гипоксию плода, недостаток поступления питательных веществ и ограниченные изменения эндокринного статуса, может вызвать нарушения в нейронных связях, а также функциональные расстройства зрения и слуха. По мнению зарубежных авторов [8], все более очевидно, что обусловленная фетоплацентарной недостаточностью неблагоприятная внутриматочная среда приводит к низкому уровню обеспечения плода кислородом и питательными веществами, что может сопровождаться нарушениями со стороны головного мозга. Обозначенные проблемы лежат в основе поведенческих нарушений, выявляемых у детей после рождения.

К сожалению, прямого сравнения с результатами исследования других авторов по оценке уровня интеллектуального развития детей, рожденных в семьях с нарушением фертильности, провести невозможно. Проблема заключается в различии методологических подходов к использованию тестов и в подборе групп детей для исследования [9]. В ряде работ выявлены задержки в развитии у детей, родившихся после применения вспомогательных репродуктивных технологий [10, 11]. При других исследованиях с большими выборками когнитивных нарушений у детей не отмечено [12, 13]. В работе С. Carson и соавт. [14] не было обнаружено доказательств негативного влияния на интеллектуальное развитие детей, рожденных в семьях с нарушением фертильности. Кроме того, в последнее время установлены следующие факты: у детей, рожденных, от незапланированных и нежеланных беременностей, чаще отмечаются проблемы с поведением. Желанные дети, рожденные с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, показывают более высокий уровень интеллектуального развития при тестировании [15]. В отечественной литературе [16] приводится ряд данных о влиянии на развитие интеллекта детей таких факторов, как социальный и материальный уровень семьи, статус и образование родителей, очередность рождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы не отметили связи между течением беременности и серьезными нарушениями интеллекта у детей, рожденных от матерей, получавших лимфоцитотерапию. Уровень интеллекта, который принято считать нормальным, в указанной группе детей был незначительно выше, чем в популяции. Можно предположить, что установленный нами факт более высокого уровня образования семей с репродуктивными потерями по сравнению с популяцией является фактором лучшей социальной адаптации столь желанных детей, развитию которых родителями уделяется повышенное внимание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lu Y.H., Wang N., Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14: 5: 359—371.
2. Hansen M., Kurinczuk J.J., Milne E. et al. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 4: 330—353.
3. Leunens L., Celestin-Westreich S., Bonduelle M. et al. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2008; 23: 1: 105—11.
4. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Глазков П.В. Лимфоцитотерапия при невынашивании беременности. *Акуш и гинекол* 2005; 1: 48—50. (Ginzburg B.G., Ginzburg E.B., Glazkov P.V. Lymphocytotherapy for miscarriage. *Akush i ginekol* 2005; 1:48—50.)
5. Филимонок Ю.И., Тимофеев В.И. Тест Векслера. Диагностика уровня развития интеллекта (детский вариант). Методическое руководство. Ст-Петербург: ИМАТОН 2006; 112. (Filimonenko Y.I., Timofeev V.I. Wechsler test. Diagnosis of the level of intellectual development (children's version). Guidance. St-Petersburg: IMATON 2006; 112.)
6. Kaplan R.M., Saccuzzo D.P. Psychological Testing: Principles, Applications, and Issues. Wadsworth, Cengage Learning 2009; 752.
7. Zhang X.W., Huang Y., Xiang Y. et al. A twin study on intelligence and processing speed heritability of children and adolescent. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2009; 26: 3: 326—330.
8. Sandra R., Richard H., David W. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29: 6: 551—563.
9. Middelburg K.J., Heineman M.J., Bos A.F., Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioral outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review. *Hum Reprod* 2008; 14: 219—231.
10. Knoester M., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P. et al. Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. *Fertil Steril* 2008; 90: 289—296.
11. Zhu J.L., Basso O., Obel C. et al. Infertility, infertility treatment and psychomotor development: the Danish national birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23: 98—106.
12. Ponjaert-Kristoffersen I., Bonduelle M., Barnes J. et al. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics* 2005; 115: e283—289.
13. Ludwig A.K., Sutcliffe A.G., Diedrich K., Ludwig M. Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 3—25.
14. Carson C., Kelly Y., Kurinczuk J.J. et al. Effect of pregnancy planning and fertility treatment on cognitive outcomes in children at ages 3 and 5: longitudinal cohort study. *BMJ* 2011; 26: 343: d4473.
15. Carson C., Redshaw M., Sacker A. et al. Effects of pregnancy planning, fertility, and assisted reproductive treatment on child behavioral problems at 5 and 7 years: evidence from the Millennium Cohort Study. *Fertil Steril* 2013; 99: 2: 456—463.
16. Дружинин В.Н. Психология общих способностей. Ст-Петербург: Питер 2006; 83—108. (Druzhinin V.N. Psychology of general abilities. St-Petersburg: Piter 2006; 83—108).

Поступила 06.11.13

Эффективность циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей и подростков

В.А. Терешин, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

Efficacy of cycloferon in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in children and teenagers

V.A. Tereshin, Ya.A. Sotskaya, O.V. Kruglova

Lugansk State Medical University, Ukraine

Обследованы 214 детей и подростков в возрасте от 4 до 18 лет в период повышенной заболеваемости гриппом и ОРВИ, из них 108 лиц получали в комплексе профилактики гриппа и ОРВИ циклоферон в возрастной дозировке по схеме № 10, 4–5 курсов. С целью лечения 33 больных гриппом и ОРВИ той же возрастной группы получали циклоферон в возрастной дозировке 1 раз в день на протяжении 10 дней. Применение циклоферона с профилактической целью обеспечивало снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ в 5,44 раза, коэффициент защищенности составил 81,6%. При использовании циклоферона в комплексной терапии гриппа и ОРВИ отмечалось более легкое течение заболевания, сокращение сроков клинической манифестации гриппа и ОРВИ, снижение частоты развития осложнений и нормализация показателей цитокинового профиля крови.

Ключевые слова: дети, подростки, циклоферон, лечение, профилактика, клиника, осложнения, цитокины.

Two hundred and fourteen children and teenagers aged 4 to 18 years were examined in a period of high incidence of influenza and acute respiratory viral infections (ARVI); of them 108 persons received a total of 4–5 cycloferon cycles in an age-adjusted dosage for 10 days for the complex prevention of influenza and ARVI. For treatment, 33 patients of the same age with influenza and ARVI had cycloferon in an age-adjusted dosage once daily for 10 days. Cycloferon used for prevention caused a 5,44-fold reduction in the incidence of influenza and ARVI; the protection ratio was 81,6%. Cycloferon used in the combination therapy of influenza and ARVI made them milder, reduced the time of their clinical manifestation and the incidence of complications, and normalized the indicators of the blood cytokine profile.

Key words: children, teenagers, cycloferon, treatment, prevention, clinical picture, complications, cytokines.

В настоящее время грипп и острые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ) как наиболее массовые инфекционные заболевания являются весьма актуальной медицинской и социальной проблемой вследствие быстрого распространения, высокой контактируемости, риска развития тяжелых осложнений и периодически возникающих эпидемий, охватывающих большинство стран мира [1–3]. Согласно данным современной медицинской статистики, наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается у детей дошкольного возраста (от 3 до 6 лет) и школьников [4–6]. Известно, что в детском возрасте отсутствие иммунологической памяти предыдущих контактов

с самыми различными патогенами обуславливает высокую восприимчивость к любым инфекциям, в том числе и к возбудителям гриппа и ОРВИ [7, 8]. Наряду с этим повышенная заболеваемость гриппом и ОРВИ в данных возрастных группах обусловлена также снижением активности иммунной системы, наиболее частыми причинами которой являются медленное восстановление численности Т-лимфоцитов после перенесенной острой вирусной инфекции, снижение хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов, изменения цитокинового профиля крови, снижение содержания γ -интерферона при частых простудных заболеваниях, что в целом обуславливает слабый ответ на вторжение в организм вируса [7, 9–11].

Исходя из вышеизложенного, при разработке патогенетически обоснованных подходов к терапии и профилактике гриппа и ОРВИ наше внимание привлекла возможность использования в комплексном лечении данных заболеваний современного иммуноотропного препарата циклоферона, являющегося синтетическим низкомолекулярным индуктором интерфероногенеза. В экспериментальных условиях и клинических исследованиях была установлена способность данного препарата регулировать антителообразование, есте-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:103–109

Адрес для корреспонденции: Терешин Вадим Александрович — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Соцкая Яна Анатольевна — д.м.н., проф., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии

Круглова Оксана Викторовна — к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии

91002 Украина, Луганск, ул. Ляпина, д. 2

Луганская клиническая многопрофильная больница № 4, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

ственную киллерную активность Т-лимфоцитов, стимулировать фагоцитоз, индуцировать выработку интерферона [12—14]. Иммуномодулирующий эффект циклоферона выражается в коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного генеза, при этом в зависимости от типа нарушений имеет место активация тех или иных звеньев иммунной системы [12, 13]. Циклоферон проявляет бифункциональное действие — он способен подавлять репродукцию широкого спектра возбудителей ОРВИ и вместе с тем обладает выраженным иммунокорригирующим свойством, нормализуя нарушения системы иммунитета (вторичные иммунодефицитные состояния), столь характерные для респираторных вирусных инфекций [13]. Препарат оказывает прямое противовирусное действие, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1—5 сут) инфекционного процесса, снижая инфекционность вирусного потомства и приводя к образованию дефектных вирусных частиц [12].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности современного иммунотропного препарата циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 214 детей и подростков в возрасте от 4 до 18 лет, в том числе 109 (50,9%) мужского пола, 105 (49,1%) — женского пола. Дети и подростки, находившиеся под наблюдением, были разделены на две группы — первую ($n=108$) и вторую ($n=106$), рандомизированные по полу, возрасту и условиям постоянного проживания. Критериями исключения были возраст до 4 лет, наличие хронической патологии бронхолегочной системы либо индивидуальная непереносимость циклоферона.

Испытуемые первой группы с целью профилактики гриппа и ОРВИ получали циклоферон в возрастной дозировке: дети в возрасте 4—6 лет — по 150 мг (1 таблетка), дети в возрасте 7—11 лет — по 300 мг (2 таблетки), подростки старше 12 лет — по 450 мг (3 таблетки) на прием 1 раз в сутки через день, всего 10 приемов препарата на курс; интервал между курсами приема циклоферона составлял 3 нед, всего проводили 4—5 курсов профилактического приема циклоферона в указанной дозировке. Клиническое наблюдение испытуемых первой и второй групп проводилось с начала октября предыдущего года и до конца марта следующего года, то есть в течение всего сезона повышенной заболеваемости гриппом и ОРВИ.

Заболевшие в данный период исследования дети и подростки, которые не получали в качестве средства профилактики циклоферон (т.е. включенные во вторую группу), были разделены на две подгруппы — основную (33 больных) и сопоставления (31 пациент), рандомизированные по полу, возрасту и тяжести

течения заболевания. Больные обеих подгрупп получали базисную терапию — молочно-растительную, обогащенную витаминами диету, обильное питье, при необходимости — симптоматические препараты. Кроме того, пациентам основной подгруппы с лечебной целью дополнительно назначали циклоферон в возрастной дозировке (детям в возрасте 4—6 лет — по 150 мг (1 таблетка), детям в возрасте 7—11 лет — по 300 мг (2 таблетки), подросткам старше 12 лет — по 450 мг (3 таблетки) на прием по схеме 1 раз в сутки через день, всего 10 приемов препарата.

Диагноз гриппа или ОРВИ был подтвержден 4-кратным и более нарастанием титров специфических антител в реакции связывания комплемента и реакции торможения гемагглютинации.

Для оценки полученных результатов определяли коэффициент защищенности (K) и индекс эффективности (I) по Н. И. Брико (2001), согласно следующим формулам:

$K=100(b-a)/b$, где K — коэффициент эпидемиологической эффективности; a — заболеваемость лиц, получавших химиопрофилактику; b — заболеваемость лиц, не получавших химиопрофилактику;

$I=b/a$, где I — индекс эпидемиологической эффективности; a — заболеваемость лиц, получавших химиопрофилактику; b — заболеваемость лиц, не получавших химиопрофилактику.

Специальное иммунологическое исследование включало изучение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на лабораторном оборудовании производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в том числе на иммуноферментном анализаторе PR 2100. Концентрацию цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ)-2, -4, -6 в крови определяли с помощью сертифицированных в Украине реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (ProCon) (Санкт-Петербург, Россия). В качестве показателей нормы были взяты данные, полученные при обследовании 30 здоровых лиц той же возрастной группы.

Статистическую обработку полученных цифровых данных осуществляли на персональном компьютере IntelCore 2 Duo с использованием одно- и многофакторного дисперсионного анализа (применялись пакеты лицензионных программ Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2007, Microsoft ExcelStadia 6.1/prof и Statistica); при этом учитывались принципы использования статистических методов в оценке клинической эффективности лекарственных средств [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенных клинико-эпидемиологических исследований установлено, что в первой группе за период сезонного повышения заболеваемо-

сти заболели гриппом и ОРВИ 12 (11,1%) детей и подростков, а во 2-й группе эпизоды гриппа или ОРВИ за этот период были зарегистрированы у 64 (60,4%) детей и подростков (табл. 1).

Таким образом, при применении циклоферона коэффициент эпидемиологической эффективности составил 81,6%, индекс эпидемиологической эффективности — 5,44. Исходя из полученных данных, следует, что применение циклоферона с целью профилактики гриппа и ОРВИ снижает заболеваемость данными инфекциями детей и подростков в 6,03 раза.

При сопоставлении клинического эффекта лечения гриппа и ОРВИ у заболевших детей и подростков путем динамического обследования пациентов обеих подгрупп установлено, что в основной подгруппе, получавшей в комплексной терапии циклоферон, отмечается больший процент лиц, у которых заболевание имело более легкое течение (табл. 2).

Как видно из табл. 2, в основной подгруппе у большего количества больных детей и подростков наблюдалась лихорадка в пределах 37,5° — 37,9°С, а также менее выраженные такие симптомы, как недомогание, ринорея и приступообразный сухой кашель (см. табл. 2).

Также у больных основной подгруппы, дополнительно получавших циклоферон, наблюдалось достоверное снижение продолжительности как обще-

токсического синдрома, так и катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей (табл. 3).

Как видно из табл. 3, длительность сохранения лихорадки у больных основной подгруппы была меньше в среднем на 2,2±0,1 сут относительно подгруппы сопоставления ($p<0,05$), общей слабости — на 2,1±0,1 сут ($p<0,05$), снижения аппетита — на 2,1±0,1 сут ($p<0,05$), головной боли — на 1,4±0,1 сут ($p<0,01$), ринореи — на 3,2±0,1 сут ($p<0,05$), першения в горле — на 1,2±0,05 сут, гиперемии и отека слизистой оболочки ротоглотки — на 1,6±0,1 сут ($p<0,05$), сухого кашля — на 2,1±0,1 сут ($p<0,05$).

В ходе дальнейшего динамического наблюдения было также установлено, что применение циклоферона при лечении гриппа и ОРВИ приводило к снижению частоты развития осложнений в 3,54 раза по сравнению с подгруппой пациентов, получавших только общепринятые средства (табл. 4).

В результате проведенных иммунологических исследований до начала лечения у больных основной подгруппы были установлены изменения со стороны показателей цитокинового профилю крови (табл. 5).

Так, уровень провоспалительного цитокина ФНО- α в сыворотке крови был повышен в основной подгруппе в среднем в 1,6 раза относительно значений у практически здоровых лиц и составил в среднем 63,2±2,6 пг/мл ($p<0,001$), уровень ИЛ-6 был уве-

Таблица 1. Анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ после проведения курса профилактики циклофероном

Группа	Число детей и подростков	Заболели гриппом или ОРВИ		Из них с осложнениями	Не заболели гриппом или ОРВИ	
		абс.	% (на 100 человек)		абс.	% (на 100 человек)
Первая	108	12	11,1	0	96	88,9
Вторая	106	64	60,4	13	42	39,6

Таблица 2. Выраженность клинической симптоматики у детей и подростков, больных гриппом и ОРВИ (абс/%)

Клинический показатель	Подгруппа больных	
	основная (n=33)	сопоставления (n=31)
Повышение температуры тела:		
37,5° — 37,9°С	18/45,4	7/22,6
38,0° — 38,4°С	9/27,3	7/22,6
38,5° — 38,9°С	5/15,2	8/25,8
39°С и выше	4/12,1	9/29,0
Недомогание:		
незначительное	5/15,2	2/6,5
умеренное	20/60,6	11/35,5
выраженное	8/24,2	18/58,0
Ринорея:		
незначительная	18/54,5	6/19,4
умеренная	9/27,3	9/29,0
выраженная	6/18,2	16/51,6
Сухой кашель:		
незначительный	17/51,5	7/22,6
умеренный	11/33,3	10/32,2
выраженный	5/15,2	14/45,2

Таблица 3. Влияние циклоферона на клинические показатели у детей и подростков, больных гриппом и ОРВИ ($M \pm m$)

Клинический показатель	Длительность сохранения признака, сут	
	основная подгруппа ($n=33$)	подгруппа сопоставления ($n=31$)
Лихорадка	3,4±0,1	5,6±0,2
Общая слабость	3,5±0,1	5,6±0,2
Снижение аппетита	3,8±0,1	5,9±0,2
Головная боль	2,1±0,05	3,5±0,2*
Ринореи	4,7±0,15	7,9±0,2
Чувство першения в горле	3,3±0,1	4,5±0,15
Гиперемия и отек слизистой оболочки ротоглотки	4,0±0,1	5,6±0,2
Сухой кашель	4,1±0,15	6,2±0,2

Примечание. *Достоверность различий между показателями основной подгруппы и подгруппы сопоставления, $p < 0,01$; в остальных случаях $p < 0,05$

Таблица 4. Частота осложнений гриппа и ОРВИ у детей и подростков (абс./%)

Осложнение	Подгруппа больных	
	основная ($n=33$)	сопоставления ($n=31$)
Острый бронхит	1/3,03	5/16,1
Отит	1/3,03	2/6,5
Гайморит	0	1/3,2
Аденоидит	1/3,03	1/3,2
Инфекция мочевыводящих путей	0	1/3,2
Всего	3/9,09	10/32,2

Таблица 5. Уровень цитокинов (в пг/мл) в сыворотке крови до начала лечения ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Подгруппа больных	
		основная ($n=33$)	сопоставления ($n=31$)
ФНО- α	39,6±2,2	63,2±2,6	62,8±2,1
ИЛ-2	20,8±1,9	13,8±2,1	14,1±2,0
ИЛ-4	47,2±2,3	28,4±2,2	28,8±1,3
ИЛ-6	22,7±2,0	56,7±2,5	56,1±2,0

Примечание. Достоверность различий соответствующих показателей в основной подгруппе и подгруппе сопоставления относительно нормы — $p < 0,001$; различия между соответствующими показателями в основной подгруппе и подгруппе сопоставления недостоверны ($p > 0,05$).

личен в среднем в 2,5 раза и равнялся 56,7±2,5 пг/мл ($p < 0,001$). На момент начала лечения уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-2 в сыворотке крови пациентов данной подгруппы был снижен в 1,51 раза относительно референтной нормы и составлял в среднем 13,8±2,1 пг/мл ($p < 0,001$), уровень ИЛ-4 — в 1,66 раза и равнялся 28,4±2,2 пг/мл ($p < 0,001$). У пациентов подгруппы сопоставления до начала лечения были отмечены аналогичные изменения со стороны изученных показателей, а именно концентрация ФНО- α в сыворотке крови была повышенной в 1,6 раза в сравнении с таковой у практически

здоровых лиц и составила в среднем 63,2±2,6 пг/мл ($p < 0,001$), уровень ИЛ-6 — в 2,5 раза и равнялся 56,7±2,5 пг/мл ($p < 0,001$). На момент начала лечения уровень ИЛ-2 в сыворотке крови был снижен в 1,51 раза по отношению к значениям у практически здоровых лиц, составляя 13,8±2,1 пг/мл ($p < 0,001$), уровень ИЛ-4 — в 1,66 раза и равнялся 28,4±2,2 пг/мл ($p < 0,001$).

На момент завершения курса лечения при иммунологическом исследовании было установлено, что в основной подгруппе больных гриппом и ОРВИ у большинства обследованных уровень изученных

Таблица 6. Уровень цитокинов (в пг/мл) в сыворотке крови после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Основная подгруппа (n=33)	Подгруппа сопоставления (n=31)	p
ФНО- α	39,6 \pm 2,2	41,3 \pm 3,7	55,3 \pm 2,0**	<0,01
ИЛ-2	20,8 \pm 1,9	19,2 \pm 2,6	16,4 \pm 1,9#	<0,05
ИЛ-4	47,2 \pm 2,3	46,0 \pm 2,9	35,7 \pm 1,8*	<0,05
ИЛ-6	22,7 \pm 2,0	23,8 \pm 2,0	44,3 \pm 1,9*	<0,01

Примечание. Достоверность различий относительно нормы: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — $p < 0,001$; графа p — достоверность различий между соответствующими показателями основной подгруппы и подгруппы сопоставления.

цитокинов практически приближался к значениям нормы, в то время как в подгруппе сопоставления, несмотря на положительную динамику, уровень исследуемых цитокинов оставался достоверно измененным (табл. 6). При этом следует отметить положительную корреляцию между концентрацией цитокинов и клинической картиной заболевания (т.е. чем более торпидной была динамика изученных показателей, тем более длительным были сроки ликвидации основных клинических проявлений гриппа и ОРВИ) в ряде случаев с развитием осложнений.

Так, на момент завершения лечения уровень ФНО- α в сыворотке крови больных детей и подростков подгруппы сопоставления оставался повышенным в среднем в 1,4 раза относительно значений у практически здоровых лиц и составил в среднем 55,3 \pm 2,0 пг/мл ($p < 0,01$), уровень ИЛ-6 — в 1,95 раза и равнялся 44,3 \pm 1,9 пг/мл ($p < 0,001$). На момент завершения лечения уровень ИЛ-2 в сыворотке крови, несмотря на некоторую положительную динамику, был снижен в среднем в 1,27 раза, составляя 16,4 \pm 1,9 пг/мл ($p < 0,05$), уровень ИЛ-4 — в 1,32 раза и равнялся 35,7 \pm 1,8 пг/мл ($p < 0,05$).

Область применения результатов. Данные, полученные в результате проведенного исследования, рекомендуется применять в амбулаторно-поликлинической практике с целью профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей и подростков.

ВЫВОДЫ

1. Применение циклоферона с целью профилактики гриппа и ОРВИ у детей и подростков выявило выраженную эпидемиологическую эффективность, при этом коэффициент защищенности составил 81,6%, индекс эпидемиологической эффективности — 5,44.

2. Назначение циклоферона в составе комплексной терапии гриппа и ОРВИ у подростков способствует более легкому течению заболевания, а также

ускоряет ликвидацию симптомов гриппа и ОРВИ: (лихорадки — в среднем на 2,2 \pm 0,1 сут ($p < 0,05$), общей слабости — на 2,1 \pm 0,1 сут ($p < 0,05$), снижения аппетита — на 2,1 \pm 0,1 сут ($p < 0,05$), головной боли — на 1,4 \pm 0,1 сут ($p < 0,01$), ринореи — на 3,2 \pm 0,1 сут ($p < 0,05$), першения в горле — на 1,2 \pm 0,05 сут, гиперемии и отека слизистой оболочки ротоглотки — на 1,6 \pm 0,1 сут ($p < 0,05$), сухого кашля — на 2,1 \pm 0,1 сут —, а также приводит к снижению частоты развития осложнений в 3,54 раза по сравнению с применением общепринятых средств.

3. До начала лечения уровень провоспалительного цитокина ФНО- α был повышен в основной подгруппе в среднем в 1,6 раза относительно нормы, уровень ИЛ-6 — увеличен в 2,5 раза, концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-2 была снижена в 1,51 раза, уровень ИЛ-4 — в 1,66 раза по отношению к значениям у практически здоровых лиц. У пациентов подгруппы сопоставления концентрация ФНО- α в данный период исследования была увеличена в 1,6 раза, уровень ИЛ-6 — в 2,5 раза, уровень ИЛ-2 был снижен в 1,51 раза, ИЛ-4 — в 1,66 раза.

4. На момент завершения курса лечения в основной подгруппе больных гриппом и ОРВИ у большинства обследованных показатели изученных цитокинов приближались к значениям нормы, в то время как в подгруппе сопоставления, несмотря на положительную динамику, уровень исследуемых цитокинов достоверно не изменялся. Так, концентрация ФНО- α была увеличена в 1,4 раза относительно значений у практически здоровых лиц, уровень ИЛ-6 был повышен в 1,95 раза, уровень ИЛ-2 был снижен в среднем в 1,27 раза, уровень ИЛ-4 — в 1,32 раза.

5. Полученные результаты позволяют считать патогенетически оправданным и клинически перспективным применение циклоферона для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей и подростков и дают основание рекомендовать применение данного препарата в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деева Э.Г. Грипп: на пороге пандемии: руководство для врача. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 208. (Deeva Je.G. Influenza: on the threshold of its pandemic: a manual for the physician. Moscow: GEOTAR-Media 2008; 208.)
2. Nishiura H., Ejima K., Mizumoto K. et al. Cost-effective length and timing of school closure during an influenza pandemic depend on the severity. *Theor Biol Med Model* 2014; 11; 1: 5.
3. Dwyer D., Barr I., Hurt A. et al. Seasonal influenza vaccine policies, recommendations and use in the World Health Organization's Western Pacific Region. *Western Pac Surveill Res J* 2013; 4; 3: 51–59.
4. Грачева А.Г. Грипп у детей и возможные пути решения проблемы. *Поликлиника* 2006; 1: 4–7. (Gracheva A.G. Influenza in children and the possible ways of solving the problem. *Poliklinika* 2006; 1: 4–7.)
5. Парамонова Н.С., Волкова О.А. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. *Здоровье ребенка* 2010; 2: 23. (Paramonova N.S., Volkova O.A. Problems of acute respiratory viral diseases in pediatrics. *Zdorov'e rebenka* 2010; 2: 23.)
6. Харламова Ф.С. Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений *Педиатрия* 2007; 1: 1–7. (Harlamova F.S. Influenza in children: Treatment and prevention of complications. *Pediatria* 2007; 1: 1–7.)
7. Крамарев С.А. Современные подходы к лечению гриппа и ОРВИ у детей *Здоровье Украины* 2005; 3: 54–55. (Kramarev S.A. Current approaches to treating influenza and acute respiratory viral infections in children. *Zdorov'e Ukrainy* 2005; 3: 54–55.)
8. Коровина Н.А., Заплатникова Л.В., Шамрай Л.М. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп у детей: современные возможности профилактики и лечения. *Рус мед журн* 2009; 17: 1230–1233. (Korovina N.A., Zaplatnikova L.V., Shamraj L.M. Acute respiratory viral infections and influenza in children: current possibilities of prevention and treatment. *Rus med zhurnal* 2009; 17: 1230–1233.)
9. Осидак Л.В., Дринеvский В.П. Грипп у детей. Клинико-патогенетические особенности. Основные принципы диагностики и терапии. Методические рекомендации. М 2006; 36. (Osidak L.V., Drinevskij V.P. Influenza in children. Clinical and pathogenetic features. Basic principles in its diagnosis and therapy. Guidelines. М 2006; 36.)
10. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. Пособие для врачей. М 2001; 16. (Uchajkin V.F. The diagnosis, treatment, and prevention of influenza and acute respiratory diseases in children. A manual for physicians. Moscow 2001; 16.)
11. Green R., Jeena P., Kotze S. et al. Management of acute fever in children: Guideline for community healthcare providers and pharmacists. *S Afr Med J* 2013; 103: 12: 948–954.
12. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М: ГЭОТАР-Медиа 2005; 368. (Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). Moscow: GEOTAR-Media 2005; 368.)
13. Романцов М.Г., Еришов Ф.И., Коваленко А.Л. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном. Ст-Петербург 1998; 86. (Romancov M.G., Ershov F.I., Kovalenko A.L. Immunodeficiency states: correction with cycloferon. Saint Petersburg 1998; 86.)
14. Терешин В.А., Антонова Л.Ф., Быкадоров В.И. Влияние циклоферона на показатели интерфероногенеза у больных острым тонзиллитом. *Украинский морфологический альманах* 2010 8; 3: 219–220. (Tereshin V.A., Antonova L.F., Bykadorov V.I. Effect of cycloferon on the indicators of interferon genesis in patients with acute tonsillitis. *Ukrainskiy Morfologicheskij Almanakh* 2010 8; 3: 219–220.)
15. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Ст-Петербург: ВМедА 2005; 292. (Junkerov V.I., Grigor'ev S.G. Mathematical and statistical processing of the data of medical examinations. Saint Petersburg: VMedA 2005; 292.)

Поступила 27.02.14

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

Без рецепта!



- Самый быстрый индуктор интерферона*
- Обладает прямым противовирусным действием
- Разрешен детям с 4-х лет и взрослым
- Сохраняет высокую эффективность даже при частом применении
- Снижает риск развития осложнений при гриппе и ОРВИ в 9 раз**

Схема применения при гриппе/ОРВИ:

● Профилактика (экстренная и сезонная):

Прием 1 раз в сутки, в возрастной дозе, за 30 минут до еды, не разжевывая.
Общий курс — от 5 до 10 приемов.

Дни приема:

1 2 4 6 8 11 14 17 20 23

● Лечение: Прием 1 раз в сутки, в возрастной дозе, за 30 минут до еды, не разжевывая.

Дни приема: 1 2 4 6 8

● Возрастные дозы на прием:

- Дети 4–6 лет: 1 таблетка на прием.
- Дети 7–11 лет: 2 таблетки на прием.
- Дети от 12 лет и взрослые: 4 таблетки на прием.

При тяжелом течении гриппа в первый день принимают 6 таблеток.

* Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до их лекарств). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

** Доказано клинически (Исаков В.А., Романцов М.Г. и соавт. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. РМЖ 11, 2011).

Развитие новых технологий в диагностике и лечении детских болезней в ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России в 2013 г.

А.Д. Царегородцев, В.В. Длин, В.М. Розинов, З.К. Землянская, А.М. Пивоварова, М.В. Лебеденкова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Development of new technologies in the diagnosis and treatment of childhood diseases at the Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health of Russia in 2013

A.D. Tsaregorodtsev, V.V. Dlin, V.M. Rozinov, Z.K. Zemlyanskaya, A.M. Pivovarova, M.V. Lebedenkova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены научные достижения и разработки института за 2013 г., полученные в рамках выполнения Государственного задания и по инициативным и аспирантским работам. Подробно описаны полученные приоритетные разработки на основе использования медицинских технологий в области диагностики, лечения, прогноза и реабилитации заболеваний детского возраста с указанием их эффективности. Предложены для внедрения новые маркеры прогрессирования, новые и усовершенствованные методы терапии, обоснованы современные подходы к предупреждению прогрессирования заболеваний у детей разного возраста.

Ключевые слова: дети, научные исследования, приоритетные разработки.

The paper presents the 2013 Institute's scientific achievements and developments made within the framework of the State Task in Initiative and Postgraduate Works. It describes the priority developments obtained using technologies in the diagnosis, treatment, prediction, and rehabilitation of childhood diseases with their efficiency being indicated. New progression markers and novel and improved therapeutic options are proposed for introduction; current approaches to preventing disease progression in children at different ages are substantiated.

Key words: children, researches, priority developments.

Наиболее актуальной задачей педиатрии является профилактика детской инвалидности или факторов, приводящих к ее развитию в самые ранние периоды жизни. Ведущими причинами инвалидности у детей остаются врожденная и наследственная патология, хромосомные болезни, патология внутриутробного и перинатального периодов. У детей старших возрастных групп актуальны эндокринные нарушения, приобретенная соматическая патология и травматизм.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:110–114

Адрес для корреспонденции: Царегородцев Александр Дмитриевич — д.м.н., проф., директор Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам.директора по научной работе, зав. отделением наследственных и приобретенных болезней почек указанного учреждения

Розинов Владимир Михайлович — д.м.н., проф., зам.директора по научной работе, заведующий отделением политравм указанного учреждения
Землянская Зинаида Константиновна — к.м.н., ученый секретарь указанного учреждения

Пивоварова Александра Михайловна — к.м.н., научный секретарь указанного учреждения

Лебеденкова Марина Владимировна — научн. сотр. отдела интеллектуальных систем и баз данных указанного учреждения

125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

В последние годы растет частота заболеваний эндокринной системы, нарушений питания, обмена веществ и иммунитета, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, гинекологических заболеваний, врожденных аномалий развития. Сохраняют актуальность вопросы физиологии и патологии роста, нервно-психического и интеллектуального развития ребенка, которые зависят от наследственной предрасположенности, питания, воспитания и др.

Для изучения причин, влияющих на здоровье детей, необходимо проведение эпидемиологических и генетических исследований и организация мониторинга состояния здоровья. В основу мониторинга должны быть заложены детские контингенты, современные технологии, компьютерные системы, регистры по видам патологических состояний с учетом эффективности профилактики, диагностики, терапии и система реабилитационных мероприятий.

К числу научных составляющих, объединяющих исследования в различных областях педиатрии, относится изучение риска возникновения и прогрес-

сирования хронических болезней у детей, а также разработка технологий их лечения и реабилитации для предупреждения инвалидности. Особое внимание обращается на разработку новых технологий профилактики и терапии социально значимых болезней детского возраста на основе исследования клинко-патогенетических механизмов наследственных форм патологии нервно-психического и физического развития детей. На современном уровне развития технологий актуальна проблема диагностики, в том числе и ранней, и разработка и внедрение новых методов лечения детей с наследственными и редкими (орфанными) болезнями.

В соответствии со стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г., где главным направлением является развитие передовых технологий и внедрение на их основе инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и улучшение здоровья населения, необходима активная разработка и внедрение в практическое здравоохранение инновационных технологий. Накопление фундаментальных знаний позволит не только выявлять закономерности развития патологического процесса основных болезней детского возраста, но и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии) как головное учреждение науки Министерства здравоохранения Российской Федерации на протяжении многих десятилетий занимается как разработкой, так и внедрением инновационных технологий в педиатрическую и хирургическую практику. В 2013 г. в институте проводились научные исследования по Государственному заданию (утверждено Минздравом России 29.12.2012 г.) по трем основным направлениям:

1. Фундаментальные исследования на тему: «Выявление генетических и метаболических нарушений гомеостаза, установление их роли в формировании заболеваний и патологических состояний у детей».

В рамках этого направления 8 научных подразделений института исследовали:

- генетический полиморфизм и патогенез наследственных болезней обмена веществ у детей;
- механизмы функциональных и ультраструктурных нарушений митохондрий и метаболических (энергетических) дефектов у детей с наследственными заболеваниями;
- геномные механизмы патогенеза при идиопатических формах умственной отсталости и аутизма;
- патогенетические варианты туберозного склероза в зависимости от мутационного полиморфизма генов туберина и гамартина;
- роль эозинофилспецифических интерлейкинов и хемокинов в формировании аллергического вос-

паления, связанного с множественной интолерантностью к пищевым и пыльцевым аллергенам;

- особенности кардиоваскулярной патологии и механизмов ее развития у детей с хроническими прогрессирующими болезнями почек.

2. Экспериментальные исследования на тему: «Отработка технологии вентрикулосубгалеального дренирования на мышцах с искусственной гидроцефалией» ведутся в отделении нейрохирургии.

3. По направлению «Организационное и информационное обеспечение поддержки фундаментальных, прикладных научных исследований и экспериментальных разработок» исследования выполнялись 5 научными подразделениями по 4 разделам:

- геномная нестабильность ДНК, ассоциированная с иммунологическими нарушениями, в формировании радиационно-индуцированных и хронических соматических заболеваний детей I—II поколения, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях и рожденных от облученных родителей;
- совершенствование методов выхаживания глубококонедоношенных детей;
- эпидемиологический анализ мукополисахаридозов I—II типа у детей в РФ на основе компьютерных мониторинговых систем динамического наблюдения и формирования Федерального генетического регистра;
- диагностика спаячной болезни у детей и их лечение.

Кроме того, в научных подразделениях выполняются более 30 научных инициативных исследований, включая 19 аспирантских работ.

Ведущим направлением в области фундаментально-прикладных научных исследований в институте являлось изучение наследственной патологии у детей. В этом направлении получены новые научные знания:

- установлено, что наиболее частой мутацией у российских больных с классической гомоцистинурией оказалась описанная мутация сайта сплайсинга — *IVS11-2a->c*, ответственная за формирование V_6 -зависимой формы гомоцистинурии. Две новые мутации (*c.216-217delAT u c.1560—1569del CACCGGGA*) обуславливают развитие тяжелого V_6 -резистентного фенотипа с выраженными сосудистыми нарушениями и тяжелой глазной патологией у больных;
- показана возможность дифференцировки патогенных и непатогенных геномных перестроек на основе биоинформатического анализа;
- впервые с помощью молекулярного кариотипирования и оригинальных биоинформатических технологий показано, что при аутизме геномные перестройки затрагивают гены-компоненты геномных сетей (pathways), отвечающих за критические процессы развития и функционирования головного мозга, а также чувствительность к специфическим лекарственным препаратам и/или биологически активным веществам;

- установлено, что CNV¹ у детей с аутизмом затрагивают гены и генные сети, регулирующие процессы клеточного цикла и запрограммированной гибели клеток головного мозга (апоптоз). Полученные результаты являются основой для митотической концепции патогенеза нервных и психических заболеваний;

- картированы и адаптированы три созданных сайтспецифичных космидных и PAC ДНК-зондов из оригинальной коллекции для диагностики микроаномалий хромосом;

- разработан алгоритм неинвазивной диагностики вариантов синдрома удлиненного интервала Q—T, основанный на фенотипической экспрессии генетических вариантов синдрома, точность диагностики с применением данного алгоритма достигает 92%;

- доказана специфичность кардиомиопатии при прогрессирующих мышечных дистрофиях у детей. Поражение сердечно-сосудистой системы носит гетерогенный характер, детерминированный мутацией гена, ответственного за выработку структурного белка мышечной ткани;

- установлены особенности поражения сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Альпорта и с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Показана высокая частота артериальной гипертензии уже в детском возрасте, приводящей у части детей к поражению органов-мишеней с развитием кардиомиопатии;

- при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек более чем в половине случаев выявляется дилатация корня аорты, сопровождающаяся дилатацией фиброзного кольца клапана аорты с диастолическим пролабированием створок аортального клапана;

- предложены новые подходы к диагностике и оценке тяжести патологических состояний при миопатиях и определены прогностические критерии течения миопатических процессов. Предложены варианты медикаментозной терапии с учетом дисэнергетических состояний;

- разработаны критерии морфологической дифференциальной диагностики врожденной миопатии центрального стержня, врожденной многостержневой миопатии, врожденной саркотубулярной и митохондриальной миопатий.

Важным продолжением научных исследований остается изучение нарушения клеточной энергетики и показателей, отражающих состояние энергетического обмена при различных заболеваниях. В этом направлении получены следующие приоритетные разработки и новые научные знания:

- доказана диагностическая значимость определения показателей свободного карнитина и ацилкарнитинов в крови для раннего выявления не только митохондриальных болезней, но и других наслед-

ственных болезней обмена веществ (тубулопатий, органических ацидемий, дефектов транспорта и окисления жирных кислот). Выделены патогенетические различия недостаточности карнитина при указанных заболеваниях: нарушения клеточного транспорта и канальцевой реабсорбции карнитина, повышенное расходование и истощение тканевых запасов, экзогенный дефицит. Выявлена недостаточность убихинона при митохондриальных заболеваниях;

- выделены два варианта нарушения карнитинового обмена при кардиомиопатиях с клиникой хронической сердечной недостаточности: 1. Снижение общего уровня карнитина за счет низких значений свободного карнитина и/или ацилкарнитинов. 2. Нормальные показатели общего карнитина на фоне дисбаланса свободного карнитина и ацилкарнитинов;

- начата разработка диагностических маркеров предрасположенности к наследственным заболеваниям у детей на основе изучения индивидуальных особенностей метаболизма с помощью анализа хроматограмм и применения методов метаболомики и интеллектуального анализа данных;

- показано клиническое значение исследования показателей карнитинового обмена у детей с гиперактивным мочевым пузырем. Обосновано назначение препаратов L-карнитина у этих пациентов;

Разработка, внедрение и определение эффективности новых методов терапии инвалидизирующих заболеваний у детей является одним из наиболее актуальных разделов научно-исследовательской работы в институте:

- разработан стандарт специализированной медицинской помощи детям при туберозном склерозе и подготовлены национальные рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза у детей;

- показана эффективность имплантации стимулятора блуждающего нерва у детей с фармакорезистентной эпилепсией;

- оценена эффективность и переносимость эверолимуса при астроцитоме и ангиомиолипомах, ассоциированных с туберозным склерозом, в рамках международного исследования;

- проведен анализ эффективности терапии бронхиальной астмы ксоларом с учетом пятилетнего катамнеза;

- представлен современный научный анализ используемых у детей муколитических и отхаркивающих фармакологических средств, разработан дифференцированный подход к их назначению при разнообразной бронхолегочной патологии;

- предложены новые электрокардиографические и эхокардиографические маркеры риска развития жизнеугрожающих аритмий у детей с синдромом удлиненного интервала Q—T и оптимизированы показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Ряд исследований был посвящен проблемам ранней диагностики заболеваний, определения тяже-

¹ Copy-number variation — вариация числа копий хромосомных сегментов.

сти, раннего выявления прогрессирующего процесса и осложнений:

- предложены для клинической практики критерии диагностики нарушения адаптации электрической систолы желудочков к изменениям сердечного ритма у детей; Разработан алгоритм ЭКГ-топической диагностики желудочковых аритмий у детей.

- показано, что предсердный натрийуретический пептид является наиболее чувствительным маркером ремоделирования миокарда, позволяющим диагностировать не только выраженные, но и ранние стадии хронической сердечной недостаточности;

- доказано, что кардиотропное лечение у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями необходимо начинать до возникновения клинических признаков сердечной недостаточности и/или клинических проявлений нарушений ритма и проводимости сердца, поскольку после дебюта клинических симптомов эффективность лечения мала, а вероятность жизнеугрожающих состояний велика;

- установлены рекомбинантные аллергены арахиса (k Ara h8 и Ara h9), частота сенсибилизации к которым максимальна при тяжелых формах аллергии;

- выявлена связь уровня эозинофилов периферической крови с концентрацией цитокинов эозинофильного воспаления и тяжестью клинических проявлений атопического дерматита у детей;

- обосновано применение определения уровня трансэпидермальной потери жидкости и pH кожи при ведении детей с тяжелым атопическим дерматитом;

- определены этиологические факторы и спектр клинических проявлений пищевой анафилаксии у детей в Российской Федерации;

- выявлены предикторы частого рецидивирования и развития стероидзависимости у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом;

- систематизированы и доступно представлены для практикующих врачей используемые методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. Определены показания к их использованию, возможности и ограничения.

Важнейшим разделом педиатрии является неонатология и ведение детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Исследования, проведенные в институте, были направлены, прежде всего, на выявление особенностей становления формирования ритма сердца и иммунной системы у недоношенных детей различного гестационного возраста, включая детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, и сравнение этих показателей со здоровыми новорожденными:

- изучена динамика становления вегетативной регуляции сердечного ритма и электрофизиологические характеристики у здоровых новорожденных от 0 до 5 сут жизни в раннем неонатальном периоде;

- установлены особенности формирования ритма сердца у недоношенных детей различного гестационного возраста, включая детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении;

- показано, что параметры иммунного статуса у недоношенных детей не отличаются от таковых у доношенных детей уже с 40-й недели гестации;

- в интерфероновом статусе у недоношенных детей на протяжении первых 2 лет жизни сохраняется снижение содержания общего интерферона, особенно гамма-интерферона и в меньшей степени альфа-интерферона, что определяет высокую предрасположенность этих детей к развитию ОРВИ;

- разработаны предложения по снижению младенческой смертности на ближайшую и отдаленную перспективы на основании анализа влияния перехода на новые медицинские критерии рождения.

В институте активно разрабатываются базы данных и регистры, прежде всего, для редких болезней:

- впервые создан регистр для мониторинга состояния здоровья детей, страдающих мукополисахаридозами I и II типов, в процессе получения ферментозамещающей терапии;

- впервые в стране создан компьютерный регистр больных с редкими заболеваниями легких, включивший данные более чем на 300 пациентов;

- проведено тестирование базы данных для анализа российской популяции пациентов с туберозным склерозом;

- создана мультимедийная информационно-справочная система, содержащая справочные материалы по современным методам реабилитации детей с термической травмой для поддержки принятия решений врачом о характере дальнейшего лечения при оценке послеожоговых рубцов.

Продолжаются исследования по изучению влияния радиационных факторов на состояние здоровья детского населения:

- определено значение репарационного и апоптотического процессов в развитии и накоплении генетической нестабильности ДНК при формировании радиационно-индуцированных хронических, соматических заболеваний, мутаций *de novo* у детей I—II поколения, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях и рожденных от облученных родителей;

- доказано, что в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС в условиях сохраняющегося некомпенсированного йодного дефицита и техногенного загрязнения окружающей среды у потомков облученных родителей среди морфофункциональных нарушений щитовидной железы имеют место зоб, злоообразования, протекающие на фоне активации процессов антипротеиногенного антителообразования.

Продолжена работа по развитию и ежегодному обновлению федерального банка данных о детях с ог-

раниченными возможностями, а также разработка методик и технологий комплексной реабилитации и социальной адаптации детей-инвалидов в условиях семьи.

Важным является не только разработка новых методов диагностики и лечения, но и их внедрение в практическое здравоохранение. Анализ внедрения приоритетных разработок МНИИ педиатрии и детской хирургии показал, что большинство научных отделов института активно внедряет свои разработки в различных регионах Российской Федерации (Детский научно-практический центр противорадиационной защиты, Детский научно-практический центр нарушений сердечного ритма, отделения психоневрологии и эпилептологии, хронических, воспалительных и аллергических болезней легких, Научный центр новых информационных технологий и некоторые другие). За последние 3 года внедрено более 60 разработок в 75 учреждениях. За последние 5 лет Научным центром новых информационных технологий внедрены 12 новых программных средств в 70 лечебно-профилактических учреждениях и медицинских колледжах.

В 2013 г. сотрудниками института опубликовано в печати 535 научных работ, в том числе:

- 16 монографий, справочников, руководств, учебных пособий для врачей, методических писем и методических рекомендаций;
- 52 главы в монографиях, справочниках или руководствах;
- 255 журнальных статей (из них 25 зарубежных);
- 212 тезисов симпозиумов, конференций (из них 51 зарубежный).

Сравнительное количество опубликованных работ с учетом характера печатной продукции за 2011—2013 гг. представлено в таблице. Среднее число публикаций статей на одного научного сотрудника в 2013 г. составило 2,18 (в 2011 г. — 1,7; в 2012 г. — 1,96).

В 2013 г. издано 7 монографий, сборников и руководств:

1. *Yurov Y. B., Vorsanova S. G., Iourov I. Y. Human Interphase Chromosomes: Biomedical Aspects. Springer 2013.*

2. Причины врачебных ошибок в педиатрической практике. Под ред. А. Д. Царегородцева, В. В. Длина. М: Оверлей 2013; 464.

3. Руководство по легочной гипертензии у детей. Под ред. Л. А. Бокерия, С. В. Горбачевского, М. А. Школьниковой. М 2013; 416.

4. *Долгих В. В., Колесникова Л. И. Леонтьева И. В., Бугун О. В., Баирова Т. А., Бимбаев А. Б.* Эссенциальная артериальная гипертензия у подростков. Клинико-функциональные варианты и молекулярно-генетические маркеры. Новосибирск: Наука 2013; 337.

5. *Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М.* Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М: Медпрактика-М 2013; 120.

6. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородцева М: Медпрактика-М 2013; 12: 256.

7. История МОО «Творческое объединение детских нефрологов» — 15 лет работы. Под ред. М. С. Игнатовой, В. В. Длина. М: Оверлей 2013; 182.

Сотрудники института в 2013 г. принимали участие в 186 научно-практических мероприятиях, в том числе в 31 международном, на которых было представлено 519 научных докладов и лекций, из них 38 — на зарубежных форумах (в 2012 г. — 404 и 28 соответственно). Кроме того, были прочитаны лекции для врачей, ординаторов и аспирантов, в том числе на обучающих циклах.

Таким образом, в рамках научных исследований за 2013 г. получены новые данные об этиологии, патогенезе и особенностях течения многих заболеваний детского возраста, разработаны новые методы диагностики, предложены для внедрения маркеры прогрессирования и эффективности лечения детей, новые и усовершенствованные методы консервативной терапии, обоснованы подходы к предупреждению прогрессирования заболеваний у детей разного возраста. Проведена работа по распространению и популяризации полученных новых знаний и фактов во врачебном сообществе и по их внедрению в регионах России.

Поступила 14.01.14

Таблица. Печатная продукция ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России в 2011—2013 гг.

Печатная продукция	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Тезисы	227	198	161
Тезисы, опубликованные за рубежом	63	48	51
Статьи	201	219	230
Статьи, опубликованные за рубежом	18	18	25
Монографии, руководства, справочники, методические письма, рекомендации и пособия	19	17	16
Главы монографий, руководств	100	31	52
Итого...	628	531	535

Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях лёгких у детей. М: Медпрактика-М 2013; 120

Заболевания органов дыхания являются распространёнными в детском возрасте. Для лечения применяются лекарственные средства различных фармакологических групп: антибактериальные, гормональные, десенсибилизирующие препараты, иммуномодуляторы, муколитические и отхаркивающие средства и др. Некоторые из них, например отхаркивающие, используются как эффективные препараты при остром и хроническом кашле — одном из патогномичных симптомов поражения верхних и нижних отделов дыхательных путей. Не случайно в последние годы с учетом установления этиологии и уточнения патогенеза многих бронхолегочных заболеваний муколитическим и отхаркивающим средствам придается немаловажное значение. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации в журналах, обмен опытом применения этих препаратов на конференциях, конгрессах, съездах как в нашей стране, так и за рубежом. Своеобразным итогом этого является монография, написанная Ю.Л. Мизерницким и И.М. Мельниковой — известными учеными, внесшими достойный вклад в изучение детской пульмонологии. Небольшая по объему монография (7,5 п.л.), предназначенная для врачей-педиатров, пульмонологов, аллергологов, врачей общей практики, а также учащихся вузов, состоит из 5 глав, заключения, 2 приложений.

Первая глава посвящена мукоцилиарной системе, играющей важнейшую роль в бронхолегочном тракте, а также особенностям мукоцилиарного клиренса и образования трахеобронхиального секрета у детей. Изложены достижения в изучении функционально-структурных особенностей мукоцилиарного комплекса в физиологических и патологических условиях. Рассматривая мукоцилиарный клиренс как сложную систему защиты организма от разнообразных и многочисленных по характеру и силе воздействия патогенов, авторы логично акцентируют внимание на такие составляющие мукоцилиарного клиренса, как слизь, реснички, сурфактант. Восприятию материала способствуют хорошо выполненные рисунки, особенно электронные микрофотографии. Ценность последних велика, поскольку реальная визуализация бронхиальных структур и их функционирования значительным образом расширяет представления о сущности заболеваний органов дыхания в детском возрасте.

Подробно излагаются сведения о кашле, его механизмах, классификации. Как симптом, кашель всегда привлекает внимание клиницистов, так как он может быть проявлением большого количества заболеваний и/или патологических состояний, не всегда обусловленных поражением бронхолегочной системы.

В этой связи трудно переоценить дифференциально-диагностические мероприятия, направленные на верификацию причин кашля. Одной из таких причин является табакокурение, которое распространено среди подростков и даже детей более младшего возраста. Само по себе табакокурение необходимо рассматривать как одну из актуальных медико-социальных проблем современного общества. К сожалению, его роль в формировании болезней детей, прежде всего органов дыхания, все еще недостаточно освещается в периодической печати.

Вторая глава посвящена клинико-патогенетическим особенностям мукоцилиарной дисфункции и образованию мокроты у детей с различными как острыми, так хроническими заболеваниями органов дыхания. Если острые респираторные инфекционные заболевания и хронический бронхит, известные педиатрам, в целом определяют рациональный выбор медикаментозной терапии, включая муколитики, то врожденные и наследственно-обусловленные болезни бронхолегочной системы практически всегда вызывают трудности лечебного характера. Именно при первичной цилиарной дискинезии (синдром Картагенера и др.) нарушения мукоцилиарного клиренса достигают своей наибольшей выраженности. Установление генов, мутации которых ассоциированы с первичной цилиарной дискинезией, имеет исключительное научно-практическое значение, поскольку предопределяет разработку принципиально новых лечебных подходов, в частности таргетной (целевой) терапии.

Центральной главой монографии является третья, в которой изложены и анализируются с клинико-фармакологических позиций муколитические лекарственные средства. Арсенал их постоянно увеличивается, что в свою очередь нередко обуславливает необходимость выбора тех или иных препаратов. Интерес представляет оригинальная классификация муколитических и отхаркивающих средств, которая учитывает существующие в настоящее время препараты. Вместе с тем появление новых генераций лекарственных средств, надо полагать, внесет дополнения и, вероятно, совершенствование этой классификации. Подробно, с указанием фармакологического действия рассматриваются муколитические, мукоурегилирующие препараты, отхаркивающие средства, комбинированные и др. Заслуживают внимания механизмы терапевтического действия лекарственных растений, используемых при кашле у детей. Являясь одним из кардинальных симптомов бронхолегочных заболеваний, кашель требует рационального и дифференцированного выбора препаратов, которые должны быть эффективными

и безопасными в детском возрасте. Подчеркивается перспективность применения комбинированных лекарственных средств, которые способны воздействовать одновременно на различные механизмы воспаления и кашля у детей с заболеваниями органов дыхания.

Четвертая глава посвящена, помимо медикаментозной терапии другим лечебным воздействиям на мукоцилиарную систему, таким как: ингаляционная терапия, галотерапия, спелеотерапия, лечебная физкультура, кинезитерапия, постуральный дренаж, вибрационный массаж. Совместное их использование с лекарственными средствами повышает эффективность терапевтических мероприятий.

В завершающей, пятой главе монографии представлены сведения о дифференцированной мукоактивной терапии при различных заболеваниях органов дыхания. Авторы обобщают собственные, а также других исследователей результаты многолетних наблюдений и опыт по применению комбинированных лекарственных средств в детском возрасте. Восприя-

тию материала способствуют удачно построенные таблицы, а также справочные приложения. В последних приведены дозы, пути введения, формы выпуска, наименования препаратов. Это существенным образом улучшает восприятие информации о тех или иных препаратах, а также дает возможность врачу осуществить их рациональный выбор.

Несомненным достоинством монографии является наличие иллюстраций и таблиц. Библиография насчитывает 294 источника, что может быть использовано учащимися, начинающими научными работниками, врачами.

Выход в свет монографии, безусловно, является своевременным. Тираж ее (6 тыс. экз.), на наш взгляд, недостаточен, поскольку она должна быть настольной книгой врача-педиатра, пульмонолога, врача общей практики. Написанная хорошим литературным языком, монография представляет собой заметное явление в современной педиатрии.

Проф. *А.М. Запруднов* (Москва)

Памяти профессора Александра Ивановича Клембовского

24 марта на 87-м году ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН А. И. Клембовский.

Александр Иванович родился 2 июля 1927 г. в Томске, в семье военнослужащего. Свой трудовой стаж начал в Москве; в 1942–1945 годы работал слесарем-сборщиком на конвейере крупного авиазавода, выпускавшего знаменитые штурмовики «Ильюшин-2». Ветеран Великой отечественной войны, имел правительственные награды. В 1956 г. окончил 2-й Московский медицинский институт, получил врачебный диплом с отличием.

С 1958 г. научная деятельность А. И. Клембовского связана с изучением проблем общей и частной патологии методами клинической морфологии.

С 1969 г. он сотрудник Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР, где в 1971 г. был организован отдел клинической патоморфологии, которым А. И. Клембовский руководил до 1998 г. и позднее стал его консультантом.

Профессор А. И. Клембовский был авторитетным ученым, который разрабатывал важные проблемы патологии с использованием современных методов морфологического анализа. Впервые среди отечественных патологоанатомов он применил электронную микроскопию для определения структурных изменений артерий, печени и почек.

А. И. Клембовский является одним из основоположников нового направления в педиатрии — клинико-морфологических исследований болезней детского возраста, связанных с врожденными и наследственными дефектами органов и тканей на различных уровнях структурной организации. Им осуществлено детальное изучение биоптатов печени при хронических гепатитах и циррозах, биоптатов почек при гломерулонефритах у детей, биоптатов бронхов при цилиарной дискинезии, исследовались элементы бронхолегочных сегментов в норме, при воспалении и раке (кандидатская диссертация 1962 г.). В 60-х годах XX века А. И. Клембовский внес значительный вклад в изучение механизмов развития атеросклероза, и полученные им результаты послужили основой в поиске новых препаратов для предупреждения рестеноза сосудов. Его докторская диссертация 1979 года внесла большой вклад в патологические основы детской нефрологии. В 90-х годах минувшего столетия совместно с педиатрами были организованы клинико-морфологические исследования малоизученной группы заболеваний, возникающих при патологии митохондрий.

Профессора А. И. Клембовского отличали яркий исследовательский и педагогический талант, широ-



кие научные интересы, высокая эрудиция при изучении различных разделов патологии в педиатрии, подлинная интеллигентность и замечательные душевные качества.

С участием А. И. Клембовского опубликовано более 300 научных работ, он автор или соавтор 14 монографий, ряда учебных пособий, научных брошюр, изобретений. Александр Иванович был руководителем и консультантом 13 кандидатских и докторских диссертаций, был активным организатором в проведении многих патологоанатомических и клинических научно-практических конференций и семинаров в различных городах страны, многие годы был главным детским патологоанатомом Минздрава РФ.

Сотрудники Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им Н. И. Пирогова (ранее Московский НИИ педиатрии и детской хирургии), члены Российского общества патологоанатомов, коллеги по Творческому объединению детских нефрологов выражают глубокие и искренние соболезнования родным и близким Александра Ивановича Клембовского. Память о нем, как прекрасном человеке и ученом, внесшим выдающийся вклад в развитие Института, навсегда останется у всех, кто его знал.

Редакционная коллегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» присоединяется к этим соболезнованиям

R.O.C.S.[®]

REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

Вкус к приключениям!
Комикс-игра к каждой упаковке

Умные зубные пасты!



Товар сертифицирован. На правах рекламы

Два равноэффективных подхода к профилактике кариеса у детей*

Зубные пасты без фтора для детей 3-7 лет

Содержат комплекс Mineralin[®] kids, механизм защиты которого предусматривает интенсивную минерализацию тканей зубов, и как следствие – повышение устойчивости к кариесу.* Высокая концентрация ксилита (12%) в составе пасты обеспечивает защиту от кариесогенных бактерий. Зубные пасты R.O.C.S. kids «Фруктовый рожок» и «Барбарис»

Зубные пасты с активными фторидами для детей 4-7 лет

Содержат комплекс Amifluor[®] с активным компонентом – аминофторидом, который препятствует выходу кальция и фосфора из эмали зубов. Защиту от кариесогенных бактерий обеспечивают высокие концентрации ксилита (10%).

Зубные пасты R.O.C.S. kids «Лимон, апельсин, ваниль», «Малина и клубника», «Бабл гам»



*Снижение риска кариеса на 30-50%, подтверждено длительным (года) эпидемиологическим исследованием. Благодаря низкоабразивной формуле не травмируют ткани зубов (RDA=45). Не содержат лаурилсульфата натрия.

www.rocs.ru