

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 59

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

3.2014

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. Школьников (Москва)
П.В. Шумилов (Москва)
П.Л. Щербаков (Москва)
М.Ю. Щербакова (Москва)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.И. Широкова (Москва)
Л.В. Козлова (Смоленск)
С.Ф. Гнусаев (Тверь)
В.К. Козлов (Хабаровск)
В.М. Розин (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 Pediatrii” 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

ЮБИЛЕИ

Виноградов А.Ф. (к 75-летию со дня рождения)

Педиатрический факультет Тверской государственной медицинской академии (к 25-летию со дня основания)

ПЕРЕДОВАЯ

Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С.,
Новикова Н.Н.
Атеросклероз: гипотезы и теории

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Миткинов О.Э., Горбачев В.И.
Неинвазивная вентиляция легких у недоношенных но-
ворожденных с респираторным дистресс-синдромом

Довгань М.И., Белозеров Ю.М., Семьякина А.Н.
Поражение сердца при мукополисахаридозах

Харламов Д.А., Баранич Т.И., Глинкина В.В., Брыдун А.В.
Митохондриальные нарушения при врожденных мио-
патиях

Ставцева С.Н., Николаева Е.А., Сухоруков В.С.
Окислительный стресс и митохондриальная дисфунк-
ция в патогенезе болезни Дауна

Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Дзедисова Ф.С.
Целиакия и ассоциированные заболевания

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Дегтярева Е.А., Павлова Е.С., Овсянников Д.Ю.
Предоперационное ведение младенцев с врожденными
пороками сердца и пневмонией

Панахова Н.Ф., Гасанов С.Ш., Ахундова А.А.,
Алескерова С.М., Полухова А.А.
Функциональная характеристика почек недоношен-
ных новорожденных, родившихся у матерей с пре-
эклампсией

Филоненко А.В., Голеньков А.В.
Статистическое моделирование системы «мать — дитя»
новорожденных с церебральной ишемией

Соколов А.А., Марцинкевич Г.И.
Сопоставление результатов фетальной и постнаталь-
ной эхокардиографии

КАРДИОЛОГИЯ

Линяева В.В., Леонтьева И.В.
Применение магния оротата у детей с гипертрофией
миокарда на фоне артериальной гипертензии

Школенко Т.М., Трофимова Т.А., Школьников М.А.
Бессимптомная асистолия у ребенка с кардиоингиби-
торными синкопе

НЕФРОЛОГИЯ

Игнатова М.С., Длин В.В.
Наследственные заболевания почек, протекающие
с гематурией

ANNIVERSARIES

4 Vinogradov A.F. (on the 75th anniversary of his birth)

5 The Pediatric Faculty, Tver State Medical Academy (on
the 25th anniversary of its foundation)

EDITORIAL

6 Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S.,
Novikova N.N.
Atherosclerosis: Hypotheses and theories

REVIEWS OF LITERATURE

17 Mitkinov O.E., Gorbachev V.I.
Non-invasive ventilation in preterm infants with respiratory
distress syndrome

22 Dovgan M.I., Belozеров Yu.M., Semyachkina A.N.
Heart damage in mucopolysaccharidosis

32 Kharlamov D.A., Baranich T.I., Glinkina V.V., Brydun A.V.
Mitochondrial disorders in congenital myopathies

39 Stavtseva S.N., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S.
Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the patho-
genesis of Down's disease

44 Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Dzebisova F.S.
Celiac disease and associated diseases

ORIGINAL ARTICLES

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

50 Degtyareva E.A., Pavlova E.S., Ovsyannikov D.Yu.
Preoperative management of babies with congenital heart
disease and pneumonia

57 Panakhova N.F., Gasanov S.Sh., Akhundova A.A.,
Aleskerova S.M., Polukhova A.A.
Functional characterization of the kidneys of preterm in-
fants born to mothers with preeclampsia

63 Filonenko A.V., Golenkov A.V.
Statistical modeling of the mother-baby system in newborn
infants with cerebral ischemia

66 Sokolov A.A., Martsinkevich G.I.
Comparison of fetal and postnatal echocardiography results

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

71 Linyayeva V.V., Leontyeva I.V.
Use of magnesium orotate in children with myocardial hy-
pertrophy in the presence of arterial hypertension

77 Shkolenko T.M., Trofimova T.A., Shkolnikova M.A.
Asymptomatic asystole in a child with cardioinhibitory syn-
cope

NEPHROLOGY

82 Ignatova M.S., Dlin V.V.
Hereditary kidney diseases running with hematuria

Папиз С.В., Длин В.В., Виноградова Т.В.,
Леонтьева И.В., Тутельман К.М., Фомин Д.К.,
Люгай О.О.

Роль профиброгенных цитокинов в прогрессировании почечного и сердечно-сосудистого повреждения у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Щербак В.А.

Организация лечебно-профилактической помощи детям с болезнями органов пищеварения в Забайкальском крае

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н.,
Мурина Е.А., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В.

Клинико-этиологическая и топическая характеристика энцефалитов у детей

Халафли Х.Н.

Медико-социальная значимость кишечных паразитозов у детского населения Азербайджана

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Гмошинская М.В., Ларионова З.Г., Алешина И.В.,
Конь И.Я.

Использование продуктов детского питания промышленного выпуска в рационе беременных женщин

Нароган М.В., Рюмина И.И., Грошева Е.В.

Базовые принципы энтерального питания недоношенных детей

91 Papizh S.V., Dlin V.V., Vinogradova T.V.,
Leontyeva I. V., Tutelman K.M., Fomin D.K.,
Lugay O.O.

Role of profibrogenic cytokines in the progression of renal and cardiovascular lesions in children with autosomal dominant polycystic kidney disease

GASTROENTEROLOGY

99 Shcherbak V.A.

Organization of therapeutic-and-prophylactic care for children with digestive diseases in the Transbaikal Region

INFECTIOUS DISEASES

104 Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Trofimova T.N.,
Murina E.A., Skripchenko E. Yu., Surovtseva A.V.

Encephalitis in children: Clinical, etiological, and topical characteristics

112 Khalafli Kh.N.

Sociomedical importance of intestinal parasitic diseases in the pediatric population of Azerbaijan

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

116 Gmshinskaya M.V., Larionova Z.G., Aleshina I.V.,
Kon I.Ya.

Use of commercial baby foods in the nutrition of pregnant women

120 Narogan M.V., Ryumina I.I., Grosheva E.V.

Basic principles of enteral feeding in premature infants

А.Ф. Виноградов (к 75-летию со дня рождения)

А.Ф. Виноградов родился 31 мая 1939 г. в Уфе. В 1962 г. окончил педиатрический факультет II-го Московского государственного медицинского института (II-го МОЛГМИ) им. Н.И. Пирогова (ныне Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова) и был рекомендован для обучения в клинической ординатуре. Однако Анатолий Федорович уехал на Крайний Север, где в течение двух лет работал районным педиатром шести тундровых территорий Чукотского национального округа.

В 1964 г. А.Ф. Виноградов был принят в аспирантуру при кафедре госпитальной педиатрии II-го МОЛГМИ. В 1967 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Неотложная терапия острых случайных бытовых отравлений у детей». По окончании аспирантуры работал в Тюменском медицинском институте: ассистентом, затем доцентом кафедры детских болезней лечебного факультета, заведовал курсом пропедевтики детских болезней, в 1973 г. был назначен проректором по учебной работе. В 1974 г. при участии А.Ф. Виноградова в Тюменском медицинском институте был открыт педиатрический факультет. С 1975 по 1977 г. исполнял обязанности ректора. В 1977 г. Анатолий Федорович стал заведующим кафедрой детских болезней педиатрического факультета, а в 1979 г. успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Фазовая характеристика клинической картины, показателей обменных процессов и интенсивной терапии тяжелых пневмоний у детей раннего возраста».

В 1984 г. Анатолий Федорович был направлен в Демократическую Республику Афганистан (ДРА), где до 1987 г. включительно работал советником по высшей медицинской школе, являлся научным консультантом и разработчиком программ «Охрана здоровья матери и ребенка в ДРА», «Здоровье населения ДРА». Под его руководством при организации Кабульского медицинского вуза были открыты 5 новых факультетов, в том числе педиатрический.

С 1988 г. Анатолий Федорович трудится в Тверской медицинской академии. Здесь он возглавил кафедру детских болезней лечебного и стоматологического факультетов. В 1989 г. им был организован педиатрический факультет академии, деканом которого он являлся на протяжении 20 лет. За время работы в Твери А.Ф. Виноградов принял участие в формировании 7 кафедр, подборе и подготовке кадров. Подготовил 7 докторов наук и более 30 кандидатов наук. Является автором более 300 научных работ, 7 монографий, учебника «Детская поликлиника».

Анатолий Федорович всегда осуществлял тесную связь факультета и кафедр с практическим здравоохранением.



С 1989 г. являлся научным руководителем «Комплексной региональной программы охраны здоровья женщин и детей и снижения младенческой смертности в Тверской области до 2010 г.». В основу данной программы легла разработанная А.Ф. Виноградовым концепция этапного формирования здоровья детей — «Тверская спираль».

Анатолий Федорович принимал участие в организации редакционно-издательского центра академии, ряда медицинских отрядов, в том числе передвижных, Врачебной палаты Тверской области. В течение последних 10 лет являлся членом редакционной коллегии и редакционных советов четырех центральных медицинских журналов, в том числе журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии». Профессор А.Ф. Виноградов — заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, почетный работник высшей школы РФ.

Анатолий Федорович — ученый и организатор, талантливый педагог-наставник, профессионал во всех сферах деятельности, но прежде всего — добрый, отзывчивый, бескорыстный человек.

Сотрудники Тверской государственной медицинской академии, ученики Анатолия Федоровича сердечно поздравляют его с юбилеем и желают крепкого здоровья и новых научных достижений.

Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» горячо поздравляет юбиляра и присоединяется к этим теплым пожеланиям.

Педиатрический факультет Тверской государственной медицинской академии (к 25-летию со дня основания)

В 2014 г. исполняется 25 лет со дня основания педиатрического факультета Тверской государственной медицинской академии (ТГМА). Факультет был организован в 1989 г. по инициативе заслуженного деятеля науки РФ, Почетного работника высшей школы РФ, заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, проф. А. Ф. Виноградова. Анатолий Федорович стал первым деканом факультета и занимал эту должность в течение 20 лет.

Постепенно шло развитие факультета: прием студентов на 1-й курс (на бюджетной основе) вырос с 50 до 100 человек. Обучение педиатров в настоящее время проводится на 44 кафедрах, из них 4 являются профильными. Это кафедры педиатрии педиатрического факультета, поликлинической педиатрии с основами формирования здоровья, детской хирургии, детских инфекционных болезней. Клиническими базами факультета являются практически все детские и взрослые лечебно-профилактические учреждения Твери. Педиатрический факультет ТГМА готовит кадры как для Тверского, так и для других регионов. Наши выпускники работают в Тульской, Калужской, Брянской, Псковской, Московской и других областях России.

Студенты-педиатры за период обучения получают не только профессиональные знания, но и занимаются общественной деятельностью, спортом, искусством, наукой. Студенческие общественные организации, Совет молодых ученых, управление по воспитательной работе, культурный центр помогают молодому человеку сформироваться как многогранной личности. Этому в немалой степени способствуют богатые традиции гуманистического воспитания будущих врачей, заложенные талантливым педагогом и организатором Анатолием Федоровичем Виноградовым.

Полный новых идей, ученый с разносторонними интересами, А. Ф. Виноградов стал не только первым

деканом, но и основателем новой научной школы. Практически все сотрудники ведущих кафедр являются учениками Анатолия Федоровича или выпускниками его детища — педиатрического факультета. Ведущие ученые факультета пользуются заслуженным уважением далеко за пределами Тверской области и являются желанными гостями на научных мероприятиях всероссийского масштаба.

Говоря о научной деятельности факультета, нельзя не отметить богатые традиции студенческих научных обществ, являющихся поистине кузницей молодых кадров. Плодотворно работает научный кружок кафедры детской хирургии, воспитанники которого многократно занимали призовые места на всероссийских студенческих конференциях. Не отстает в этом отношении и кафедра педиатрии. Студенты, окончившие в атмосфере клинических исследований на кафедре, целенаправленно поступают в ординатуру и аспирантуру, чтобы в дальнейшем заниматься наукой профессионально.

Наука не мешает сотрудникам ведущих кафедр факультета работать в практическом здравоохранении. Все они пользуются заслуженным уважением, их приглашают на консультации в клиники, им удается совмещать работу на кафедре с врачебной деятельностью и даже заведованием отделениями. Многие клиницисты являются главными внештатными специалистами Министерства здравоохранения Тверской области. Несомненно, нашей мечтой является создание классической университетской клиники, где наши сотрудники, которые поистине уникальны, смогли бы реализовать себя во всех ипостасях, ибо талантливые люди талантливы во всем.

Поздравляем с юбилеем!

*Декан педиатрического факультета Тверской ГМА
Ю.С. Апенченко*

Атеросклероз: гипотезы и теории

Э.А. Юрьева, В.С. Сухоруков, Е.С. Воздвиженская, Н.Н. Новикова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва; Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

Atherosclerosis: Hypotheses and theories

E.A. Yuryeva, V.S. Sukhorukov, E.S. Vozdvizhenskaya, N.N. Novikova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow; National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow

В статье приведены основные теории патогенеза атеросклероза, в том числе воспалительная, холестеринная, липидная, липопротеидная, «железная», как результат метаболического синдрома, окислительного стресса. Несмотря на тщательные и глубоко разработанные и продолжающие разрабатываться теории патогенеза, вопрос об этиологических факторах атеросклероза до сих пор остается открытым. Обсуждается возрастной аспект заболевания, считается, что атеросклероз — детское заболевание, которое проявляется в более позднем возрасте. Предлагается основанная на экспериментальных и клинических наблюдениях концепция единой этиологии синдромов атеросклероза: эндогенная интоксикация организма, постоянная или периодически нарастающая может быть первичной причиной изменения конформации различных белковых молекул с повышением их способности адсорбировать микроэлементы, закрепляющие структурные изменения. Такое изменение белков снижает функции и обуславливает их антигенные свойства, что сопровождается развитием различных звеньев патогенеза, в зависимости от индивидуальных особенностей организма.

Ключевые слова: дети, атеросклероз, патогенез, эндогенная интоксикация, белки, микроэлементы.

The article gives basic theories of the pathogenesis of atherosclerosis, including inflammatory, cholesterol, lipid, lipoprotein, iron ones, as a result of metabolic syndrome, oxidative stress. In spite of carefully and deeply developed and ongoing elaborated pathogenesis theories, the etiological factors of atherosclerosis remain unknown so far. The age-related aspect of the disease is discussed; atherosclerosis is considered to be a childhood-onset disease that manifests itself at a later age. The authors propose an experimental and clinical evidence-based concept of the common etiology of syndromes of atherosclerosis, namely: the body's endogenous intoxication that is permanent or periodically progressive may be a primary cause of altered conformation of different protein molecules with their higher ability to adsorb the trace elements consolidating the structural changes. This change of proteins diminishes their functions and determines their antigenic properties, which is attended by the development of different pathogenic components in relation to the body's individual features.

Key words: children, atherosclerosis, pathogenesis, endogenous intoxication, proteins, trace elements.

В экономически развитых странах смертность от сердечно-сосудистых заболеваний превышает 50%. В России в настоящее время продолжительность жизни значительно ниже, чем в Европе, что зависит от более высокой частоты указанных заболеваний в российской популяции. Экспертное определение ВОЗ атеросклероза сосудов сформулировано следующим образом: атеросклероз — варибельная комбинация изменений внутренней оболочки артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, клеток гематологического происхождения, фиброзной ткани, кальцификацию. Существует много

различных теорий атерогенеза, в том числе холестеринная, липидная, воспалительная, как следствие метаболического синдрома, а также «природной клеточной терапии» сосудистой стенки с использованием универсального механизма репарации тканей.

Всегда считалось, что атеросклероз болезнь взрослых, но исследования последних лет показали, что у детей первые признаки атеросклероза в сосудах появляются уже до 10 лет, а к 13—15 годам формируются атеросклеротические бляшки [1]. Кардиологи так формулируют сегодня суть проблемы: атеросклероз — детское заболевание, которое проявляется в более позднем возрасте. Не вызывает сомнения, что в патогенезе атеросклероза играют роль разнообразные синдромы, не всегда в одинаковом сочетании присутствующие у всех пациентов, что объясняет патогенетические различия болезни в каждом отдельном случае и существование разных гипотез и теорий патогенеза. По нашему мнению, необходим поиск единой этиологии развития атеросклероза, начального механизма возникновения воспаления, нарушения

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:6–16

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., рук. той же лаборатории Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст.н.с. той же лаборатории 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2 Новикова Наталья Николаевна — д.физ.-мат.н., рук. лаборатории Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва

липидного, углеводного, микроэлементного и других обменных процессов. Предлагается концепция триггерного механизма в развитии этих нарушений.

Воспаление. Вопрос о причинах развития атеросклероза и по сей день остается предметом дискуссии [2]. Связь атеросклероза и воспаления обсуждается в течение более 150 лет, начиная с Rayer (1825 г.) и позже с Вирхова, который положил этот принцип в основу теории атеросклероза. К настоящему времени в основном раскрыты механизмы гуморальных и клеточных реакций, которые определяют этапы воспаления. И воспаление, и атеросклероз определяются одними и теми же клетками соединительной ткани: клетками эндотелия, гладких мышц, фибробластами и макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами и в меньшей степени Т- и В-лимфоцитами [2]. С помощью одних и тех же интегринов осуществляется адгезия моноцитов и нейтрофилов на поверхности эндотелия, а некроз функциональных фагоцитов активирует хемотаксис и секрецию интерлейкинов (ИЛ). И при воспалении, и при атеросклерозе в ответ на секрецию ИЛ-6 гепатоциты усиливают синтез и секрецию в кровь позитивных белков острой фазы (С-реактивный белок, сывороточный амилоид, гаптоглобин, α_1 -ингибитор протеиназы, липопротеины (α) и фибриноген) [3]. При обоих синдромах в интима артерий происходит пролиферация гладкомышечных клеток, формируются липидные пятна (полосы) и увеличивается содержание эфиров холестерина как в клетках, так и во внеклеточном матриксе [2]. Отмечается неспецифичность воспаления: имеет место сходство ответа на микробную, вирусную инфекции, циркуляцию в крови денатурированных (модифицированных перекисным окислением, гликированием, формированием иммунных комплексов) макромолекул белка в ответ на гибель клеток [2–4]. В. Н. Титов заключает, что воспаление и атеросклероз зависят от одних и тех же функциональных реакций. Нельзя не считать с наличием воспаления в симптомокомплексе атеросклероза.

Холестерин. Среди причин атерогенного (атерос—жир) повреждения сосудов в течение последних 10 лет главной считалось нарушение липидного обмена («холестериновая теория» атеросклероза). С начала XX века началась эра борьбы с холестерином [4], который объявили главным «преступником» в развитии атеросклероза. В борьбу с холестерином включились медики, фармакологи, предлагающие лекарственные средства (например, статины) и диеты для снижения уровня холестерина в организме. Особую роль в этой борьбе играли и играют до сих пор представители пищевой промышленности, выпускающие массу продуктов «без холестерина». Однако в последние десятилетия появились работы, в которых представлены данные, позволяющие сомневаться в критической роли холестерина как первичного фактора в повре-

ждении сосудов при атеросклерозе, ожирении, целлюлите.

Холестерин ($C_{27}H_{46}O$) — жироподобное органическое вещество животного происхождения из группы стероидов является природным плохо растворимым липофильным спиртом, входящим в состав клеточных мембран всех живых организмов. Холестерин в крови всегда связан с липидами, нерастворим в воде и плазме, транспортируется в ткани и обратно с помощью липопротеинов — апоА1 в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и апоВ в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Частично холестерин может транспортироваться альбумином — универсальным белком-переносчиком [4]. В организме холестерин в основном (на 80%) вырабатывается в печени, в небольших количествах — в кишечнике, почках и только около 20% поступает с пищей.

Помимо обеспечения стабильности (жесткости) клеточных мембран, холестерин используется для синтеза всех стероидных соединений: витамина D, стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах, для защиты головного мозга, иммунной системы [5, 6]. Холестерин составляет до 22% всех липидов головного мозга. Миелиновое многослойное покрытие нервных волокон на 22% состоит из холестерина; холестерин составляет 14% от белого вещества головного мозга. Холестерин необходим для нормальной деятельности серотониновых и адренергических рецепторов в мозге. Без холестерина ослабляется связывающая способность серотониновых рецепторов, развивается болезнь Альцгеймера. Низкий уровень холестерина в организме ассоциируется с депрессией, снижением интеллекта, агрессивным поведением, тенденцией к суициду. В печени 80% холестерина используется для синтеза желчных кислот. ЛПНП переносят холестерин в ткани из печени, желудочно-кишечного тракта, в то время как ЛПВП удаляют холестерин из органов, переносят его в печень, откуда холестерин в виде желчных кислот удаляется из организма.

Прямая связь между количеством холестерина в пище и его концентрацией в крови до сих пор не доказана. Показано, что холестерин пищи и холестерин в бляшках — два совершенно разных холестерина [5]. При голодании и неполноценной низкобелковой диете, сопровождающихся психическими и физическими нагрузками, атеросклероз развивается очень быстро. В обмене холестерина принимают участие десятки ферментов, мутация кодирующих их генов приводит к нарушению всего обмена холестерина. Гиперхолестеринемия может быть связана также с мутацией генов, кодирующих рецепторы ЛПНП, в частности на поверхности гепатоцитов [5]. Так, важную роль в метаболизме холестерина и стероидов играет рецептор «мусорщик» SR-B1 lkz KGYG.

Низкомолекулярные липопротеины малораство-

римы и склонны к выделению в осадок кристаллов холестерина и формированию атеросклеротических бляшек, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний. ЛПВП хорошо растворимы, не выделяют холестерин в осадок и в норме не являются атерогенными. ЛПВП составляют более 20% от общего уровня холестеринсвязывающих липопротеинов. Среди причин повышения уровня холестерина ЛПНП перечисляют факторы, обуславливающие интоксикацию организма: курение, переедание (ожирение), употребление продуктов, содержащих большое количество холестерина (мозг, почки, печень), гиподинамию, алкоголь, некоторые лекарства, снижение дезинтоксикационной функции печени, сахарный диабет, снижение функции щитовидной железы, болезни почек.

Несомненным доказательством жизнеспособности «холестериновой теории» в патогенезе атеросклероза является факт обнаружения у больных атеросклерозом гиперхолестеринемии в 50% случаев, а также преобладание холестерина в липидах атеросклеротических бляшек у людей, умерших от атеросклероза. Остается вопрос о причинах гиперхолестеринемии или ее отсутствия при атеросклерозе. Можно расценивать нарушение обмена холестерина при атеросклерозе как один из необязательных симптомов этиологии и патогенеза.

Липопротеины, жирные кислоты. Разработана еще одна теория развития атеросклероза как патология эссенциальных полиеновых жирных кислот (ПЕЖК) [2, 3]. Биохимическую основу атеросклероза по этой теории составляет блокада апоВ-100 — лиганда рецепторного взаимодействия и поглощения клетками ЛПНП. Последние у человека являются главной транспортной формой эссенциальных жирных кислот в форме эфиров холестерина. В результате блокады рецепторов апоВ-100 прекращается поступление в клетку (в клеточные мембраны, фосфолипиды) ПЕЖК, что определяет патологию мембранных белков, для которых необходимо специальное окружение фосфолипидами, эстерифицированными ПЕЖК. Такие фосфолипиды обеспечивают нормальную жидкость, низкую микровязкость мембраны, необходимую подвижность встроенных ферментов и их максимальную активность. Эссенциальные ПЕЖК с 5—6 двойными связями (ω -3) не синтезируются в организме животных, а поступают извне в основном с морскими продуктами. Эти жирные кислоты являются источником синтеза лейкотриенов, тромбоксанов и других липидных продуктов, не оказывающих провоспалительного действия в отличие от таких же соединений, синтезированных из ПЕЖК ω -6 и ω -9, которые образуются в клетках животных и оказывают провоспалительное действие. При дефиците ПЕЖК (ω -3) синтезируются провоспалительные лейкотриены и другие липидные медиаторы воспаления. Таким образом, повышенное

потребление ω -3 ПЕЖК при окислительном стрессе (синтез «полезных» лейкотриенов и других липидных продуктов), блокирование их поступления в клетку, снижение синтеза противовоспалительных липидных метаболитов и повышение синтеза провоспалительных липидных медиаторов (ω -6 и ω -9 ПЕЖК) создают условия для развития и поддержания воспаления и нарушения функции встроенных в мембрану белков (рецепторных, транспортных, структурных и др.), увеличения клеточной проницаемости, создания высокого риска воспаления [2, 3, 6].

ПЕЖК транспортируются в основном в виде эфиров холестерина в ЛПВП и ЛПНП, где соотношение этих эфиров и триглицеридов должно составлять 10:1. Это является оптимальным для взаимодействия апоВ-100 — рецепторов клеток и поглощения ПЕЖК. Нарушение этого соотношения в ЛПНП при окислительном стрессе препятствует взаимодействию липопротеинов с апоВ-100 рецепторами и поглощению эфиров ПЕЖК. В таком случае ЛПНП накапливаются в крови так же, как и холестерин. Накопленные в крови ЛПНП с перекисленными жирными кислотами являются по сути «инородными телами» и патологически измененными белковыми компонентами и захватываются функциональными фагоцитами, в частности макрофагами. Патологические изменения белков — ЛПНП, также как и липидов, могут быть результатом окислительного стресса: супероксидные анионы и H_2O_2 окисляют в липопротеинах такие аминокислоты, как тирозин, триптофан, метионин [6].

Фагоцитоз модифицированных ЛПНП макрофагами обуславливает формирование пенистых клеток. В крови и тканях моноциты и макрофаги фагоцитируют ЛПНП, модифицированные активными радикалами кислорода. В лизосомах фагоцитов происходит протеолиз апоВ-100, но гидролизовать эстерифицированный холестерин они не могут (гидрофобные молекулы неполярных транспортных форм эссенциальных ПЕЖК + холестерин). Такая способность гидролизовать ПЕЖК + холестерин имеется в эндотелии, гладкомышечных клетках, фибробластах, гепатоцитах, нервной ткани, сетчатке глаза, гломерулярной базальной мембране почек, базофилах аденогипофиза. Эта способность нарушается при окислительном стрессе. Негидрированные эфиры холестерина накапливаются вначале в лизосомах макрофагов, позже они занимают всю цитоплазму и формируют пенистые клетки, запуская патофизиологический процесс, получивший название «болезнь накопления». Нарушение целостности лизосом приводит к аутолизу, гибели макрофагов путем некроза и формированию асептического очага воспаления. Окружающие клетки рыхлой соединительной ткани вырабатывают комплекс клеточных, гуморальных регуляторов воспаления, в частности в интиме эндотелия, например, ИЛ-6, который стимулирует син-

тез гепатоцитами белков острой фазы воспаления — С-реактивный белок, сывороточная амилаза А, α_1 -ингибитор протеиназ, гаптоглобин, фибриноген и апо (а). В очаг поражения привлекаются моноциты и нейтрофилы. Усиление синтеза макрофагами фактора активации тромбоцитов приводит к агрегации тромбоцитов на эндотелии, способствуя образованию тромбов [2, 3, 6].

Имеет место избирательное взаимодействие белков острой фазы с различными молекулами: С-реактивный белок проявляет высокое сродство с фосфатидилхолином, апо (а) — с апоВ-100 ЛПНП, сывороточная амилаза А — с апоА1 ЛПВП. Гиперлипотеинемия — характерная черта острой фазы воспаления в связи с блокадой нормального поглощения клетками липопротеинов очень низкой плотности и ЛПНП [2, 3]. В настоящее время роль нарушения обмена липопротеинов и ПЕЖК в патогенезе атеросклероза не вызывает сомнения, и в развитии этого процесса, по мнению большинства авторов, главную роль играет окислительный стресс.

Окислительный стресс. Ксантиноксидаза. Окислительному стрессу и его последствиям уделяют большое внимание при изучении факторов риска в патогенезе атеросклероза. Известно, что триггерную (пусковую роль) в образовании активных форм кислорода играют ферменты — пероксидазы, из которых наибольшее значение придается ксантиноксидазе и миелопероксидазе. Ксантиноксидаза является одним из основных ферментов, катализирующих деградацию пуриновых соединений, и в присутствии продуктов этой деградации — ксантина и гипоксантина — обеспечивает синтез мочевой кислоты. Кроме того, ксантиноксидаза является критическим ферментом в синтезе активных форм кислорода при всех заболеваниях [7].

Ксантиноксидаза содержится в лизосомах и представляет собой димер с молекулярной массой 300 кД, состоящий из двух единиц с равной молекулярной массой, каждая из которых имеет независимый активный центр, содержащий один атом молибдена, одну молекулу FAD и 4 атома железа и серы. Если вначале считали, что ксантиноксидаза обеспечивает синтез исключительно супероксидных молекул кислорода (O_2^-), то в настоящее время доказано, что основная ее продукция — перекись водорода (H_2O_2), которая вырабатывается количественно в обратной зависимости от содержания кислорода: при концентрации O_2 от 10 до 25% продукция H_2O_2 ксантиноксидазой составляет не менее 75% от всего количества активных форм кислорода, а при 1% кислорода (тяжелая гипоксия) — до 95% [7]. Наибольшее содержание ксантиноксидазы распределено в клетках печени. Активация этого лизосомного фермента наиболее выражена при окислительном стрессе в печени и мышцах и сопровождается не только образованием активных

форм кислорода, но и нарастанием концентрации уратов в тканях, снижением функции и дифференцировки клеток [8, 9].

Ксантиноксидаза активируется в тканях при значительном сужении сосудов, особенно микрососудов при стрессе (тканевая гипоксия) и усиливает свою активность при реперфузии и быстром поступлении в ишемическую область (циркуляторный шок) новых порций кислорода в условиях снижения активности антиокислительной системы защиты (супероксиддисмутаза, каталаза). Образующиеся при этом активные формы кислорода обуславливают повреждение клеток микрососудов и паренхимы органов, наблюдаемое при различных заболеваниях, включая инфаркт и инсульт. Активные формы кислорода повышают проницаемость микрососудов (мелких венул). Такой механизм действия продуктов ксантиноксидазы отмечен в почках, сердце, скелетных мышцах, мозге, трансплантируемых органах [9, 10]. Отмечено защитное действие аллопуринола (ингибитора ксантиноксидазы) при вызванном ишемией повреждении почек, снижение образования активных форм кислорода и мочевой кислоты. Защитным свойством при патологической активации этого фермента обладают также маннитол и хлорпромазин — мусорщики (скевенджеры) активных форм кислорода, снижающие постинишемическое повреждение тканей [10, 11].

Супероксидный анион и H_2O_2 участвуют во многих патологических реакциях, таких как перекисное окисление липидов, повреждение клеточных мембран, воспаление. Супероксидный анион является предшественником более сильного оксиданта — гидроксильного радикала ($\cdot OH$). Окислительный стресс ассоциируется с широким набором болезней, включая, кроме атеросклероза, болезнь Альцгеймера и др. Малые концентрации активных форм кислорода необходимы для обменных процессов и защиты от бактерий. В больших концентрациях активные формы кислорода участвуют в патологических действиях. Это их свойство отмечено при подавлении злокачественных опухолей терапевтическими средствами с высокой способностью образования активных форм кислорода и гибели клетки (как каспазозависимой — апоптоз, так и каспазозависимой — некроз). Аллопуринол снимает этот эффект [9]. В остром периоде при хирургических заболеваниях («острый живот», перитонит) у детей было выявлено резкое повышение (в 5—7 раз) активности ксантиноксидазы по сравнению со здоровыми детьми. Активность фермента можно было использовать как критерий прогноза послеоперационного течения болезни [10].

Миелопероксидаза. Другим важнейшим генератором активных форм кислорода при окислительном стрессе в клетках является миелопероксидаза, которая относится к семейству пероксидаз млекопитающих и обладает мощными способностями развивать

и поддерживать атеросклеротическую кардиоваскулярную болезнь. Миелопероксидаза — один из основных бактерицидных белков нейтрофилов, осуществляющих защиту организма от инфекции с помощью образования активных форм кислорода, секретируемых в кровь [11]. Нейтрофильные активные формы кислорода образуются в азурофильных гранулах клеток. Небольшие количества миелопероксидазы также присутствуют в моноцитах и некоторых популяциях тканевых макрофагов. Этот фермент использует перекись водорода и хлориды для синтеза гипохлорной кислоты (НОСл) с бактерицидными свойствами против инвазивных патогенов. Однако, несмотря на важную защитную для хозяина роль, образованные миелопероксидазой оксиданты способны повреждать ткани, принимая участие в развитии воспалительного процесса, в том числе при атеросклерозе и кардиоваскулярной болезни. Так как наибольшее количество миелопероксидазы находится в нейтрофилах, считается, что именно нейтрофилы и образованные в них оксиданты являются специфическими провоспалительными медиаторами, выделяемыми в циркуляцию, и играют важную роль в патофизиологии воспалительного процесса при атеросклерозе [12, 13].

Доказана связь между повышением количества нейтрофилов и риском атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний: об этом свидетельствует повышение количества нейтрофилов у больных с указанными заболеваниями, скопление нейтрофилов в воспалительных очагах сосудистой стенки. Повышение активности миелопероксидазы коррелирует с тяжестью атеросклероза и уровнем кальция в стенке коронарных артерий. Напротив, снижение клеточного иммунитета и активности этого фермента коррелирует с уменьшением риска сердечно-сосудистого заболевания. Роль миелопероксидазы при атеросклерозе объясняется тем, что: 1) происходит дисфункция эндотелия; 2) модифицируется физиологическая функция ЛПВП в «дисфункциональные ЛПВП»; 3) ЛПНП превращаются в атерогенные модификации ЛПНП; 4) происходит гибель эндотелия и экспрессия фактора повреждения бляшек. Большое содержание миелопероксидазы в бляшках становится энзиматическим генератором провоспалительных эйкозаноидов и биологически активных липидов, помимо образования атерогенных форм ЛПНП и ЛПВП [12, 13]. В свою очередь было показано, что системное повышение активности миелопероксидазы и перекисных продуктов является предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13].

Помимо защитного действия против инвазивных паразитов и патогенных микробов, миелопероксидаза принимает участие в переокислении липидов хозяина, посттрансляционной модификации белков, участвует во многих видах хронического воспаления. Выявлено влияние этого фермента на сниже-

ние рецепторной (очищающей) функции макрофагов при накоплении ими окисленных ЛПНП при атеросклерозе и хронической почечной недостаточности. Протеолитический анализ позволил установить, что все 4 молекулы тирозина апоА1 (ЛПВП) являются мишенью для окислительного процесса под действием миелопероксидазы, также как триптофан и метионин, что обуславливает оксидативную инактивацию ЛПВП и лецитинхолестеринацилтрансферазы [13].

При этом ЛПВП теряют способность выводить холестерин из тканей и приобретают провоспалительные свойства [2, 4]. Вклад миелопероксидазы в развитие сердечно-сосудистой патологии характеризуется спектром факторов риска: коронарный стеноз, нарушение систолической функции левого желудочка и др. Миелопероксидаза повышает уровень натрийуретического белка в мозге.

Таким образом, данный фермент является одним из новых маркеров атеросклероза и указателем патогенетического поиска терапевтических средств для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний. Достоверно установлено, что воспаление имеет место при всех стадиях атеросклероза. Роль отдельных медиаторов воспаления при атеросклерозе уточняется, однако в связи с тем, что миелопероксидаза определяет появление ряда факторов, патологически воздействующих на стенки артерий, нельзя недооценивать ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Метаболический синдром. Одной из групп риска атеросклероза служит метаболический синдром. Последний не является специфической болезнью, а включает группу факторов, зачастую присутствующих у отдельных людей, для которых характерен риск развития кардиоваскулярной болезни. Среди этих факторов наиболее часто встречаются абдоминальное ожирение, локализованное в области живота, и/или снижение способности организма использовать инсулин (интолерантность к инсулину и сахарный диабет 2-го типа). Диагноз метаболического синдрома не зависит от присутствия всех 5 факторов риска: увеличение окружности талии, высокое давление, высокий уровень триглицеридов, низкий уровень ЛПВП, высокий уровень сахара крови; достаточно 3 факторов для установления диагноза [14, 15].

По данным многоцентровых международных исследований, распространенность метаболического синдрома среди взрослого населения варьирует от 10 до 40%. Очевидна опасность такого значительного распространения в популяции при том, что каждый из компонентов синдрома является безусловным фактором риска и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний с наибольшей частотой смертности среди всех болезней. При обследовании 2560 взрослых людей (60±8 лет) в Америке и в Корее было выявлено, что частота метаболического синдрома

составляет 24 и 11—19% соответственно. Около 30% этих людей не имели признаков сахарного диабета, но почти у всех отмечалась субклиническая резистентность к инсулину [1, 5].

Авторы высказывают беспокойство, что все чаще приходится сталкиваться с метаболическим синдромом у детей, что свидетельствует о быстром «омоложении» заболевания [1, 15]. Две трети родственников детей с ожирением имели отягощенную наследственность по 2—3 критериям синдрома. Отмечено увеличение встречаемости редких аллелей гена апоА, апоС и апоЕ у детей с ожирением и риском развития метаболического синдрома. У детей с ожирением и 1—2 другими признаками метаболического синдрома отмечалось достоверное превышение содержания мочевой кислоты либо в крови, либо в моче или в обеих средах [1, 15]. Среди детей с ожирением были лишь отдельные случаи диабета и практически не отмечалось явных отклонений среднего уровня глюкозы, однако индекс толерантности к инсулину (НОМА-Р) был повышен приблизительно в 2 раза. Липидограмма крови у детей с ожирением характеризовалась повышением содержания триглицеридов и снижением уровня ЛПВП (транспортная форма холестерина из тканей в печень для синтеза желчных кислот). Умеренное повышение содержания общего холестерина встречалось у половины детей с ожирением (в общей популяции менее 9%).

Частота метаболического синдрома среди населения различается в зависимости от возраста: 13% подростков в США; 24% лиц от юношеского до среднего возраста; 40% взрослых до 70 лет и старше. Метаболический синдром сочетается с высоким риском кардиоваскулярной болезни, образованием жировых депозитов (атеросклеротических бляшек) в сосудах сердца и мозга, которые при разрушении могут вызвать закупорку артерии, инфаркт, инсульт. У взрослых чаще, чем у детей, встречается сахарный диабет 2-го типа, который в свою очередь представляет высокий риск развития атеросклероза [14, 16].

Имеются многочисленные доказательства связи окислительного повреждения липопротеинов, митохондриальной ДНК, атеросклероза и метаболического синдрома. Повреждение митохондриальной ДНК отмечается при окислительном стрессе образующимися активными формами кислорода, что в последующем сопровождается окислительным повреждением ядерной ДНК. При тяжелом метаболическом синдроме во многих органах выявляется повреждение митохондриальной ДНК и нарушение функции митохондрий. Между окислительным повреждением ДНК, метаболическим синдромом и атеросклерозом много общего. Наряду с повреждением ДНК обнаружены гистологические изменения в аорте, соответствующие атеросклерозу, метаболические изменения функции печени и поджелудочной железы,

стимулируется стресс-активация макрофагов с повышением их апоптоза, образованием нестабильных бляшек в крупных сосудах и пролиферацией в их интима гладкомышечных клеток. Повреждение митохондриальной ДНК в инсулинчувствительных тканях (печень, скелетные мышцы, поджелудочная железа) нарушает функции клеток этих органов (недостаток использования глюкозы). Это приводит к повреждению обмена липидов и их накоплению в циркуляции, снижению гликолиза и развитию непереносимости к инсулину. Неясно, что играет главную роль — геномные повреждения митохондриальной ДНК или их вторичное повреждение. Нужны дальнейшие исследования [16].

Эндогенная интоксикация. Эндогенная интоксикация — полиэтиологичный полипатогенный синдром, характеризующийся накоплением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсичных субстанций — избытка продуктов нормального или извращенного обмена веществ, а также нарушением механизмов детоксикации таких субстанций и их биотрансформации. В результате действия на организм токсичных веществ эндогенного или экзогенного происхождения возникает патологическое состояние, которое сохраняется при более или менее постоянном контакте организма с такими веществами и/или при их накоплении в организме. Это сложное полиорганное патологическое состояние, включает: а) нарушение барьерной функции организма против токсикантов, б) нарушение механизмов транспорта токсичных веществ к органам их трансформации и/или экскреции почками; в) нарушение способности биотрансформации токсинов.

Причиной эндогенной интоксикации могут быть: 1) продукты нормального обмена веществ — лактат, пируват, креатинин, мочевая кислота, билирубин; 2) продукты нарушенного обмена — кетоны, аммиак и др.; 3) продукты распада клеток и тканей или попадание токсикантов из желудочно-кишечного тракта при нарушении барьерных функций мембран (липазы, лизосомные ферменты, катионные белки, миоглобин, фенол; 4) иммуночужеродные продукты клеточного распада, антигены и иммунные комплексы [17].

Самыми распространенными эндогенными токсикантами (веществами, приводящими к повреждению биосистемы, нарушению ее функции и жизнедеятельности) являются продукты окислительного стресса, последствия гипоксии [18]. Эти продукты могут накапливаться не только из-за эндогенных причин, но также вследствие активации свободно-радикальных процессов в организме в результате биотрансформации ксенобиотиков, таких как металлы Fe, Cu, цитостатики, фенилгидразин и др., с образованием промежуточных реактивных продуктов [18]. Под действием активных форм кислорода

происходит как избирательное повреждение одной из структур (щеточные каемки почечного эпителия, митохондриальные ферменты), так и структурно-функциональные изменения нескольких структур. Обладая достаточной стабильностью, активные формы кислорода взаимодействуют с разными биомолекулами, не только повреждая их, но и провоцируя цепные реакции дальнейшего образования активных радикалов из липидов, аминокислот, нуклеиновых кислот и т.д. Повреждение ткани проявляется некрозом, апоптозом [18], развитием фиброза в поврежденных органах и даже появлением новообразований. Результатом активации свободнорадикальных процессов в клетках может быть мутагенез, канцерогенез, фотоаллергия, гемолиз эритроцитов, помимо некроза клеток и фиброза пораженных органов [18].

Характерным проявлением окислительного стресса (гипоксического синдрома) является нарушение структуры и активности многих ферментов, в частности, выявляемых при увеличении в крови и/или моче содержания ряда продуктов, зависящих от изменения их активности.

Мочевая кислота. Наиболее известными показателями нарушения функции ферментов при окислительном стрессе являются мочевая кислота и гомоцистеин, накапливающиеся в результате нарушения пуринового обмена или обмена метионина соответственно [10].

Эндогенные перекисные продукты и другие токсиканты обуславливают не просто снижение активности ферментов пуринового обмена, но вызывают генные мутации в соматических клетках, не передающиеся по наследству. На сегодняшний день признанным маркером нарушения пуринового обмена наряду с гиперурикозурией и урикоземией является снижение активности в лимфоцитах одного из основных ферментов синтеза пуриновых нуклеотидов — гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (ГГФРТ), генный локус данного фермента располагается в длинном плече хромосомы X и подвержен мутациям в соматических клетках [19]. У лиц с дефектом этого фермента повышен биосинтез мочевой кислоты в связи с накоплением ее предшественников в тканях: гипоксантина и гуанина и повышением активности ксантиноксидазы, для которой эти основания являются субстратом в процессе синтеза мочевой кислоты [19].

Увеличенную частоту генных мутаций в локусе ГГФРТ соматических клеток отмечают при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Описано несколько случаев смерти больных с повышенным содержанием мочевой кислоты и гипоксантина в крови. Кроме ГГФРТ, у детей с нефропатиями обнаружен дефицит и других ферментов деградации пуриновых метаболитов — аденозиндезаминазы и пуриннуклеотид-фосфорилазы [20]. Кроме того, показано, что эти

два фермента пуринового обмена являются регуляторами обмена нуклеотидов, биохимия которых тесно связана с физиологией лимфоцитов. Оба фермента служат мишенью для химического воздействия и определяют чувствительность к ксенобиотикам, в том числе к лекарствам [10, 19, 20].

У детей с повышением содержания мочевой кислоты в крови и/или в моче также отмечено значительное увеличение активности третьего фермента деградации пуринового обмена ксантиноксидазы — фермента синтеза мочевой кислоты. В свою очередь активация ксантиноксидазы обуславливает резкое повышение образования активных форм кислорода (суперактивный анион, H_2O_2) и активацию перекисных процессов. К сожалению, образующаяся при этом в избыточном количестве мочевая кислота становится парадоксальным фактором дальнейшей активации перекисных процессов вопреки ее антиоксидантному действию при физиологических концентрациях (до 0,25 мкмоль/л), т.е. наблюдается шатл-эффект. В повышенных количествах мочевая кислота способствует повреждению эндотелия, образованию атеросклеротических бляшек в сосудах [10, 21].

Подобное действие на сосуды оказывает гомоцистеин — промежуточная аминокислота в обмене метионина. Повышение содержания гомоцистеина в крови является признанным фактором повреждения эндотелия сосудов и тромбообразования [22]. В норме гомоцистеин быстро выводится из циркуляции в связи с интенсивным использованием его SH-групп в синтезе ряда важнейших регуляторов обмена веществ. В норме в крови гомоцистеин связывается с белками, в основном с альбумином, образуя дисульфидную связь с цистеином. Гомоцистеин является одним из высокопатогенных факторов риска повреждения эндотелия сосудов, в частности в почках. В обмене гомоцистеина в норме участвует до 10 различных ферментов, специфически катализирующих его биотрансформацию, реутилизацию или элиминацию. Нарушение активности этих ферментов приводит к задержке гомоцистеина в циркуляции. Лекарственными средствами, повышающими уровень гомоцистеина в крови, являются NO, метотрексат, изониазид, пеницилламин, антиконвульсанты, антиэпилептики и др. Повышение уровня гомоцистеина в крови является фактором риска нефросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной патологии, атеросклероза [23]. Обязательное участие в обмене гомоцистеина принимают витамины B_{12} , B_6 , фолиевая кислота. Нарушения в обмене гомоцистеина связывают с патологией печени и почек, гипоксией, недостатком тиреоидных гормонов, приемом лекарственных препаратов, злоупотреблением кофе. Считается, что повышение содержания гомоцистеина в крови является более информатив-

ным показателем повреждения эндотелия сосудов, чем повышенный уровень холестерина. Гомоцистеин и другие эндогенные токсиканты, накапливаясь при длительных, повторяющихся ситуациях с нарушением обменных процессов, создают риск хронических, прогрессирующих с возрастом соматических заболеваний, в частности сердечно-сосудистых [22].

В связи с обнаружением накопления железа в сосудах в области атеросклеротических бляшек [24] была выдвинута еще одна теория патогенеза атеросклероза — «железная»: железо является мощным активатором процесса перекисного окисления, что в свою очередь обуславливает повышенный синтез липидных медиаторов воспаления. Показано, что снижение содержания железа в организме (анемия) сочетается со снижением риска атеросклероза [22] как в эксперименте на животных, так и у человека. В настоящее время хорошо документировано накопление железа и цинка в сердце и аорте при прогрессировании атеросклероза в эксперименте на животных и при эпидемиологических исследованиях.

Экспериментальные и клинические исследования. Значение эндогенной интоксикации и ее роль в патогенезе атеросклероза были изучены в экспериментах *in vitro*, *in vivo* у животных, а также при заболеваниях у детей и у взрослых.

В модельных экспериментах на упорядоченных белковых монослоях над жидкой субфазой в присутствии или отсутствии липидного бислоя (ленгмюровские пленки) было установлено, что в результате действия различных субтоксических доз токсикантов в субфазе происходят конформационные перестройки белковых молекул с интенсивным увеличением их способности захватывать микроэлементы из водной среды с высокой степенью ее очистки от ионов (10^{-7} М). На источнике синхротронного излучения (ESRT, Франция; КИСИ, Россия) такое изменение белковых молекул было установлено в присутствии неблагоприятных факторов [25, 26]. Полученные данные можно объяснить увеличением доступности адсорбционных центров для микроэлементов при изменении конформации белковых молекул под действием повреждающих факторов.

Следующим этапом определения патогенетической роли эндогенной интоксикации в развитии атеросклероза явилось экспериментальное воспроизведение данных нарушений на крысах (всегодные животные) с помощью ежедневного введения в пищу 1% холестерина, а также в течение 3 дней — витамина D₂ (75 МЕ/кг) и вживления лески в брюшную аорту [25].

Наиболее информативными показателями интоксикации в крови животных оказались не холестерин, а повышение содержания ЛПНП, триглицеридов, мочевой кислоты, индекса токсичности по альбумину и снижение содержания ЛПВП. Кроме того,

показательным явилось увеличение содержания железа, цинка, меди и хрома в ткани аорты в области воспаления и намечающейся липидной бляшки (лесска). Анализ микроэлементного состава тканей проводился с помощью лабораторного рентгеновского спектрометра PICOFOX S2 (Bruker). Содержание микроэлементов в сыворотке не менялось за время эксперимента. Морфологические исследования ткани аорты в области воспаления позволили установить накопление кальция [25]. На фоне лечения содержание микроэлементов и кальция в ткани аорты экспериментальных животных нормализовалось. Особого внимания заслуживало значительное и достоверное снижение показателей эндогенной интоксикации в сыворотке крови (индекса токсичности по альбумину, триглицеридов, мочевой кислоты). Отсутствие изменения содержания холестерина в сыворотке крови свидетельствовало о начальной сохранности способности организма животных выводить из крови избытки холестерина (эндо- и экзогенного). Приведенные данные подтверждают роль эндогенной интоксикации в патогенезе атеросклероза, накоплении микроэлементов в поврежденных областях ткани аорты у экспериментальных животных с характерными признаками атеросклероза.

Следующим этапом исследования микроэлементного состава атеросклеротически измененных сосудов было раздельное определение содержания микроэлементов и кальция в аутопсийных сосудах (аорта) у пожилых людей (70—90 лет), умерших с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, кардиоваскулярная болезнь (инфаркт). В липидных бляшках на поверхности сосудов содержание железа и цинка было минимальным по сравнению с тканью воспаленного эндотелия под бляшкой и с тканью «интактного» эндотелия в соседних областях тех же сосудов. Наибольшее количество железа и цинка отмечалось в воспаленном эндотелии под бляшкой, а наибольшее количество кальция (в 10—20 раз) было в липидных бляшках (кальциевые мыла), но не в ткани эндотелия [24, 26].

Такие же различия в содержании микроэлементов в отдельных областях атеросклеротически поврежденных сосудов обнаружены и другими авторами. Известно, что скопление Fe³⁺ в ткани способствует образованию активных форм кислорода, а избыточное скопление цинка может приводить к активации апоптоза, пролиферации клеток, росту опухолей (в отличие от его умеренного накопления с антиоксидантной активностью за счет конкуренции с железом за связывающие локусы). Логично предположить, что белки, в частности, транспортирующие липиды и холестерин, с измененной конформацией, закрепленной интенсивно захваченными микроэлементами, оседают в стенках сосудов (особенно крупных артерий с высокой скоростью кровотока либо микрососудов с низкой скоростью кровотока). Ставшие чу-

жеродными структурами (антигенами) со сниженной транспортной функцией, такие белки распадаются на составляющие с выпадением в осадок кристаллов холестерина (бляшки), а белковая часть остается в эндотелии, постепенно развивая аутоиммунный воспалительный процесс [26].

Свидетельством повышения в организме количества белков, модифицированных эндогенными токсинами с высоким содержанием микроэлементов, явилось обнаружение их в моче детей, находящихся в стационаре на лечении с различной соматической наследственной или приобретенной патологией. Традиционными методами у детей не определялись белки в моче, что обусловило необходимость выделять их из мочи в виде ацетоновых порошков. Количество выделенных микропротеидов мочи у больных детей было значительно выше (в 2—8 раз) по сравнению со здоровыми. Основными фракциями выделенных белков были микроальбумины и β -глобулины, в состав которых входят ЛПНП. У больных детей отмечалось значительное превышение суточной экскреции железа и цинка с белками мочи. У всех обследованных детей в крови были выявлены признаки хронической интоксикации в виде гипоксического синдрома с активацией анаэробного гликолиза, накоплением лактата и пирувата, продуктов перекисного окисления липидов, нарушением пуринового обмена и повышением уровня мочевой кислоты, активацией щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, изменением лейкоцитарного индекса интоксикации, повышением экскреции с мочой молекул средней массы и мочевой кислоты, появлением признаков снижения биоэнергетики. Как уже упоминалось, мочевая кислота в организме действует наподобие челнока: в физиологических концентрациях (0,25 ммоль/л) выполняет антиоксидантную функцию (мусорщик активных форм кислорода), а в более высоких концентрациях проявляет прооксидантную активность и является маркером высокого риска атеросклероза [21]. Все перечисленные измененные показатели характерны для эндогенной интоксикации и способны приводить к дальнейшему хроническому нарушению обменных процессов [17] не только у детей, но и у взрослых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ наиболее часто обсуждаемых патогенетических механизмов атеросклероза свидетельствует о вкладе каждого из них в развитие и хронизацию данной патологии. Что же их объединяет? Не настала ли пора «собрать разбросанные камни»? Наиболее глубоко изучен патогенез воспалительного процесса при атеросклерозе. Установлено нарушение гуморального и клеточного иммунитета, повышение синтеза белков острой фазы воспаления, активация пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой

стенки и другие изменения. Однако не обсуждается вопрос о первоначальных причинах развития воспаления в отдельных областях сосудистых стенок. Создается впечатление, что воспаление является вторичным синдромом со всеми законами его развития.

«Холестериновая теория» атеросклероза, основанная на появлении гиперхолестеринемии в 50% случаев патологии и скоплении его в атеросклеротических бляшках, не объясняет пусковых механизмов, обуславливающих нарушение обмена холестерина; по сути гиперхолестеринемия также является вторичным синдромом атеросклероза. Важным этапом в изучении патогенеза атеросклероза является теория, в основу которой положен принцип патологии полиеновых жирных кислот с учетом роли окислительного стресса, повреждения функций транспортных белков крови (ЛПНП, ЛПВП, альбумина) и их рецепторного аппарата в клетках. При этом важнейшем симптомо-комплексе атеросклеротического процесса остаются в стороне изменение микроэлементного состава атеросклеротических очагов воспаления и причины локальной хронизации нарушений.

Метаболический синдром практически всегда ассоциируется с атеросклерозом. Считается, что сам по себе он не является специфической болезнью, но служит фактором высокого риска развития сердечно-сосудистой болезни. Подчеркивают наличие внешних факторов — переедание, бездвиженность, психологические проблемы, а также эндогенных токсинов (мочевая кислота, гомоцистеин) в крови. Большинство авторов не обнаруживают генетической предрасположенности к развитию метаболического синдрома, однако у детей с метаболическим синдромом было показано увеличение количества симптомов и усиление корреляций между ними при нарастании частоты встречаемости неблагоприятных аллелей генов ACE, apoA5, apoA1, apoC3 и apoE [1, 15].

При атеросклерозе основными эндогенными токсинами являются перекисные вещества, накопившиеся в длительно ишемизированных тканях, а также выделяющиеся из клеток при их повреждении кислородными радикалами в условиях несостоятельности системы антиоксидантной защиты. При эндогенной интоксикации имеет значение и обменный механизм, обусловленный избыточной продукцией токсичных субстанций. Наиболее обсуждаемыми обменными эндогенными токсикантами являются повышенные количества в крови мочевой кислоты и гомоцистеина, которые повреждают эндотелий сосудов и служат признанными участниками атеросклеротического процесса. «Виновниками» этой обменной патологии являются нарушения (том числе генетически обусловленные) функции многочисленных ферментов, участвующих в синтезе, реутилизации или элиминации данных продуктов обмена веществ.

При сопоставлении разных теорий атеросклероза

возникает правомерный вопрос: нет ли единой причины одновременного воспалительного процесса, дислипидемии, пролиферации гладкомышечных клеток, образования атеросклеротических бляшек, повреждения эндотелия? Можно с уверенностью считать, что все тщательно и глубоко изученные патогенетические механизмы развития атеросклероза являются вторичными по отношению к единому фактору, который действует периодически, и нарастание симптомов заболевания происходит латентно, волнообразно в связи с периодическим улучшением детоксикации организма. Возможно, вследствие сохранности детоксицирующих способностей в детстве атеросклероз редко диагностируется у детей, хотя факторы повреждения сердечно-сосудистой системы могут выявляться рано, подтверждая мнение, что развитие атеросклероза, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний начинается в детстве.

Доказано, что накопление железа в организме положительно коррелирует с частотой кардиоваскулярной болезни. Однако практически не обсуждаются причины скопления железа и цинка в очагах воспаления сосудов.

Объяснением многих вопросов о механизме развития различных синдромов атеросклероза может быть концепция, согласно которой под действи-

ем различных эндогенных токсикантов изменяется конформация белков (ферментов, транспортных, рецепторных) с появлением в их молекулах дополнительных доступных лигандных локусов и агрессивным захватом микроэлементов, закрепляющих их модификацию. Трансформация белков не только снижает или полностью угнетает их физиологические функции, но и делает их чужеродными структурами, мишенями для иммунной системы с образованием антител и реакцией антиген — антитело в клетках различных органов и тканей. Именно перегруженные железом и цинком окисленные (чужеродные) ЛПНП откладываются в интима сосудов при атеросклерозе с высвобождением из их молекул холестерина и липидов, образующих на поверхности клеток атеросклеротические бляшки, что обуславливает локальное воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток и скопление микроэлементов в интима сосудов. Таким образом, изменение конформации белковых молекул при эндогенной интоксикации, сопровождающееся повышением адсорбции микроэлементов, является первичным этапом обменной патологии и обуславливает необходимость включения в лечебные и профилактические мероприятия средств для выведения токсикантов и повышения способности детоксикации организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синицын П.А., Щербак М.Ю., Ларионова В.И. и др. Метаболический синдром у детей. Педиатрия 2008; 5: 124—127. (Sinitsyn P.A., Shcherbakova M.Yu., Larionova V.I. et al. Metabolic syndrome in children. *Pediatrics* 2008; 5: 124—127.)
2. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. Рос кардиол журн 1999; 5: 3—10. (Titov V.N. Commonality of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process. *Ros kardiol zhurn* 1999, 5: 3—10.)
3. Титов В.Н. Первичные и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М: Триада 2008; 343. (Titov V.N. Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherothrombosis. M: Triada 2008; 343.)
4. Kontush A., Chapman M.J. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006; 3: 342—374.
5. Медведев Ж.А. Холестерин: наш друг или враг? Наука и жизнь 2008; 1: 2—4. (Medvedev Z.A. Cholesterol: our friend or foe? *Nauka i Zhizn* 2008; 1: 2—4.)
6. Титов В.Н., Ширяева Ю.К. Артериосклероз и атеросклероз. Патология дистального и проксимального артериального русла. Патогенез диабетической микроангиопатии. Клинический журнал 2011; 4: 3—13. (Titov V.N., Shiryayeva J.K. Arteriosclerosis and atherosclerosis. Pathology proximal and distal arterial bed. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. *Klin lab diagn* 2011; 4: 3—13.)
7. Kelley E.E., Khoo N.K., Hundley N.J. et al. Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. *Free Radic Biol Med* 2010; 48: 4: 493—498.
8. Murata M., Fukushima K., Takao T. et al. Oxidative stress produced by xanthine oxidase induces apoptosis in human extravillous trophoblast cells. *J Reprod Dev* 2013; 159: 1: 7—13.
9. Czupryna J., Tsourcas A. Xanthine oxidase-generated hydrogen peroxide is a consequence, not a mediator of cell death. *FEBS J* 2012; 279: 5: 844—855.
10. Юрева Э.А., Яблонская М.И., Раба Г.П. и др. Патологические аспекты мочекишечного (пуринового) диатеза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 4: 40—46. (Yuryeva E.A., Jablonsky M.I., Raba G.P. et al. Pathological aspects of urate (purine) diathesis in children. *Ros vestn perinatol i pediatr* 2013; 4: 40—46.)
11. Kamanna V.S., Ganji S.H., Kashyap M.I. Myeloperoxidase and atherosclerosis. *Curr Cardiovascular Ris* 2013; 7: 142—167.
12. Nicholls S.J., Hazen S.L. Myeloperoxidase, modified lipoproteins and atherogenesis. *J Lip Res* 2009; 50: S346—S351.
13. Peng D. Q., Brubaker G., Wu Z. et al. Apolipoprotein A-I tryptophan substitution leads to resistance to myeloperoxidase-mediated loss of function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2063—2070.
14. Lennie T.A. Metabolic Syndrome. *Circulation* 2006; 114: 528—529.
15. Щербак М.Ю., Синицын П.А., Петряйкина Е.Е. Метаболический синдром — взгляд педиатрии. Леч врач 2008; 7: 40—42. (Shcherbakova M.Y., Sinitsyn P.A., Petryaykina E.E. Metabolic syndrome — a view of Pediatrics. *Lech vrach* 2008, 7: 40—42.)
16. V.Madamanchi N.R., Rui-Hai Zhou, Vendrov A.E. Does

- oxidative DNA Damage Cause Atherosclerosis and Metabolic Syndrome? *Circulation Research* 2010; 107: 8: 940–942.
17. Куценко С.А. Основы токсикологии. Ст-Петербург 2004; 750. (Kutsenko S.A. Basics of Toxicology. St-Petersburg 2004; 750.)
 18. Skulachev V.P. The programmed death phenomena. aging, and the Samurai law of biology. *Exp Gerontology* 2001; 36: 995–1024.
 19. Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.Q. Urate, uric acid and Purine metabolism in pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 105–118.
 20. Hershfield M., Notarangelo L. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clin Immunol* 2007; 123: 139–47.
 21. Hayden M.R., Tyagi S.C. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: The pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J* 2004; 3: 1: 4–8.
 22. Sullivan J.Z. Is homocysteine an iron dependent cardiovascular risk factor? *Kidney Int* 2006; 69: 642–644.
 23. Jamison R.L., Hartigan P., Kaufman J.S. et al. Effect of Homocysteine Lowering on Mortality and Vascular Disease in Advanced Chronic Kidney Disease and End-stage Renal Disease. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2007; 298: 1163–1170.
 24. Gajda M., Banas K., Banas A. et al. Distribution of selected elements in atherosclerotic plaque of apoE/LDLR-double knockout mice assessed by synchrotron radiation-induced micro-XRF spectrometry. *X-Ray Spectron* 2008; 37: 495–502.
 25. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Мурашов А.Н. и др. Биохимические маркеры атерогенности и протективной активности ксидифона у экспериментальных животных. *Бюлл экспер биол и медицины* 2012; 4: 445–448. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Murashov A.N. et al. Biochemical markers atherogenic and protective activity of ksifon in experimental animals. *Byull eksper biol i medicine* 2012; 4: 445–448.)
 26. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д. и др. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. *Молек мед* 2013; 3: 45–52. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D. et al. The change of protein molecules with endogenous intoxication as a risk factor for chronic metabolic diseases. *Molek med* 2013, 3: 45–52.)

Поступила 05.03.14

Неинвазивная вентиляция легких у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом

О.Э. Миткинов, В.И. Горбачев

Бурятский государственный университет, Улан-Удэ; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

Non-invasive ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome

O.E. Mitkinov, V.I. Gorbachev

Buryat State University, Ulan-Ude; Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

В обзоре современной литературы освещены основные проблемы применения неинвазивной вентиляции у недоношенных новорожденных. Определены преимущества и недостатки использования различных устройств и методов. Представлены критерии эффективности и предикторы неудач неинвазивной вентиляции. В настоящее время неинвазивные методы вентиляции у недоношенных новорожденных находят все большее применение в стационарах любого уровня и используются даже у самых маленьких пациентов.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, респираторный дистресс-синдром, неинвазивная вентиляция легких.

The review of modern literature covers main problems in the use of non-invasive ventilation in preterm infants. The advantages and disadvantages of various devices and methods are identified. The criteria for the efficiency of non-invasive ventilation and the predictors of its failure are presented. At the moment, non-invasive ventilation methods are increasingly being used in preterm infants at hospitals at any level and even in the smallest patients.

Key words: preterm infants, respiratory distress syndrome, non-invasive ventilation.

Респираторный дистресс-синдром является основной причиной заболеваемости и смертности у недоношенных новорожденных. В прошлые годы стандартным лечением респираторного дистресс-синдрома была интубация трахеи и искусственная вентиляция легких наряду с эндотрахеальным введением экзогенного сурфактанта [1–3].

Хотя данный метод респираторной терапии подтвержден высокой выживаемостью недоношенных младенцев, на сегодняшний день он однозначно считается чрезмерно инвазивным в связи с повреждением дыхательных путей и легких и развитием бронхолегочной дисплазии [4–7]. Применение постоянного положительного давления через назальные канюли (НСРАР — nasal continuous positive airway pressure) является более мягкой формой респираторной поддержки, позволяющей снизить использование искусственной вентиляции легких у недоношенных детей. В последнее десятилетие методика НСРАР в сочетании с введением экзогенно-

го сурфактанта широко внедрена в качестве стартового метода респираторной поддержки у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Основные принципы проведения неинвазивной вентиляции достаточно конкретно определены в современных отечественных публикациях [1, 8, 9], и рекомендованные в них алгоритмы применяются на всей территории РФ [10]. Тем не менее использование неинвазивных методов вентиляции у недоношенных новорожденных ставит ряд вопросов перед клиницистами.

НСРАР или интубация и искусственная вентиляция легких? Для ответа на данный вопрос большинство современных публикаций [11–13] ссылается на мультицентровое рандомизированное исследование COIN Trial Investigators [14], проведенное с 1999 по 2006 г. в Австралии, Новой Зеландии, США, Канаде и Европе. Были изучены результаты лечения у 610 младенцев, родившихся в сроке 25–28 нед беременности, в зависимости от стартовой респираторной поддержки: СРАР ($n=307$) и интубация с последующей искусственной вентиляцией легких ($n=303$). Оценивали частоту летального исхода и развития бронхолегочной дисплазии в 36 нед постконцептуального возраста.

В группе СРАР 33,9% детей умерли или имели бронхолегочную дисплазию по сравнению с 38,9% пациентов из группы интубации: отношение шансов (OR) = 0,80; $p=0,19$. Риск смерти или необходимость в дотации кислорода в возрасте 28 дней были меньше в группе

© О.Э. Миткинов, В.И. Горбачев, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3: 17–21

Адрес для корреспонденции: Миткинов Олег Эдуардович — к.м.н., зав. каф. последипломного образования медицинского факультета Бурятского государственного университета

670000 Улан-Удэ, ул. Смолина, д. 24а

Горбачев Владимир Ильич — д.м.н., проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования

664079 Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100

CPAP, чем в группе интубации и искусственной вентиляции легких ($OR=0,63$; $p=0,006$). Однако при этом не было выявлено значимых различий в частоте летальности. Также в группе искусственной вентиляции легких в два раза чаще использовали экзогенный сурфактант, а применение CPAP показало снижение продолжительности вентиляции, но частота пневмоторакса была выше при использовании CPAP (9%), чем в группе искусственной вентиляции легких (3%; $p<0,001$).

Несмотря на неоднозначные результаты данного исследования, технология NCPAP в начале XXI века значительно потеснила традиционную искусственную вентиляцию легких в качестве стартового метода респираторной поддержки при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных [3].

Какое устройство CPAP лучше? Принципиально все системы NCPAP разделяются по механизму создания постоянного положительного давления в дыхательных путях, а если быть точнее, то по механизму управления экспираторным потоком. Различают системы CPAP с постоянным и переменным потоком.

К первым относят системы under water tube «bubble» (Hudson Respiratory Care, Inca Ackrad Laboratories, Fisher-Paykel), систему экспираторного ограничения (flow resistor), систему Boussignac (Vygon, Ecouen, Франция) и газ-инжекционные системы на основе клапана Benveniste (Dameca, Дания). Дальнейшим развитием технологии Benveniste является система CPAP с постоянным потоком MEDJET, усовершенствованный аппарат которой Medin-CNO позволяет проводить неинвазивную высокочастотную вентиляцию [1, 8].

Существует мнение, что клинически наиболее эффективными являются системы NCPAP с переменным потоком (flow variable) [15]. Разобщение инспираторного и экспираторного потоков осуществляется в специальном устройстве — универсальном генераторе. Наиболее известные из них: Infant Flow System (Viasys, США), Arabella System (Hamilton Medical Systems, Швейцария), Alladin II (Reno, NV, США) [1, 8].

В этой связи представляет интерес исследование К. Vober и соавт. (2012) [16], в котором проведено сравнение между техникой Infant Flow и устройством с постоянным потоком. У 276 новорожденных массой 750—1500 г и гестационным возрастом ≤ 32 нед при сравнении ближайших неонатальных исходов не было выявлено статистически значимых преимуществ переменного потока за исключением уменьшения частоты повреждения тканей носа.

В более раннем исследовании S. Gupta и соавт. (2009) [17] у 140 недоношенных младенцев со сроком гестации 24—29 нед и массой при рождении 600—1500 г сравнили эффективность IFD и Bubble CPAP. Не отмечено статистической разницы в частоте осложнений и формировании хронических заболеваний легких, при этом длительность вентиляции на 50% была ниже в группе Bubble CPAP.

В исследовании A. Yagui и соавт. (2011) [18] сравнили переменный поток (Servo-I; Siemens Elema) и постоянный поток (Fisher and Paykel) у новорожденных массой ≥ 1000 г. Не отмечено различий в частоте «неудач» CPAP, синдрома «утечки воздуха», в продолжительности вентиляции и времени кислородотерапии.

Несмотря на теоретические достоинства устройств с переменным потоком, нет согласованных данных о клинически значимых преимуществах по сравнению с устройствами с постоянным потоком.

Более чем сорокалетний опыт применения неинвазивной вентиляции у новорожденных показал наибольшую эффективность коротких биназальных канюль (short nasal prongs). Однако многообещающе выглядит использование назальной маски новой генерации, оказывающей менее травмирующее воздействие на ткани носа. E. Kieran и соавт. [19] сравнили результаты обследования 120 новорожденных на сроке гестации менее 31 нед, рандомизированных по способу NCPAP — через короткие назальные канюли или посредством назальной маски. Травматизация носа отмечена в обеих группах с одинаковой частотой, при этом назальные маски показали большую эффективность, чем канюли, в предотвращении интубации и искусственной вентиляции легких в течение 72 ч после рождения.

NCPAP или nIPPV? В настоящее время сохраняется путаница в терминах и понятиях, касающихся неинвазивной вентиляции. Стандартный CPAP также часто называют неинвазивной вентиляцией. В фундаментальном руководстве J. Goldsmith, E. Karotkin (2010) [3] приведено более 30 аббревиатур, обозначающих неинвазивную вентиляцию легких.

NIPPV (non-invasive intermittent positive pressure ventilation) — неинвазивная вентиляция с положительным давлением. Также часто встречается аббревиатура NIV (non-invasive ventilation). В неонатологии наибольшее распространение получил вариант NIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation), который в большинстве случаев и называется неинвазивной вентиляцией.

Устройства для проведения неинвазивной вентиляции способны обеспечить постоянное положительное давление в течение дыхательного цикла с добавлением фазового увеличения давления в дыхательных путях. Другими словами, обеспечивают CPAP с изменяющимся уровнем давления в дыхательных путях. Клинически это напоминает продолжительные «вздохи» на фоне вентиляции с постоянным давлением. Устройства для проведения неинвазивной вентиляции могут быть оборудованы генератором переменного потока или обходиться без него.

Другим модернизирующим новшеством от производителей дыхательной аппаратуры является внедрение режима синхронизации с самостоятельным дыханием пациента на фоне неинвазивной вентиляции. Данный режим соответственно получил аббревиатуру SnIPPV (Synchronized nasal Intermittent Positive Pressure

Ventilation). Однако, если при традиционной искусственной вентиляции легких доказаны преимущества синхронизированной с пациентом вентиляции, то выгоды применения синхронизации при неинвазивной вентиляции остаются под вопросом.

Попытка сравнения эффективности nIPPV со стандартным NCPAP отсылает нас к метаанализу 2003 г. [20]. Метаанализ показал статистически значимое преимущество NIPPV перед NCPAP в плане профилактики неудачной экстубации. Реинтубация проводилась с меньшей частотой при использовании неинвазивной вентиляции в сравнении с методикой NCPAP ($p=0,01$). Следует отметить, что ни в одном исследовании метаанализа не было случаев перфорации желудка, хотя P. Friedlich и соавт. [21] и K. Barrington и соавт. [22] регистрировали случаи отказа от кормления вне связи с применяемой методикой респираторной поддержки.

В двух исследованиях данного метаанализа [22, 23] было отмечено снижение частоты развития бронхолегочной дисплазии при использовании NIPPV, однако результаты не достигли статистической значимости ($p=1,07$). Не было различий в длительности госпитализации между группами NIPPV и NCPAP. В качестве главного вывода метаанализа представлено, что NIPPV является полезным методом, усиливающим благотворное действие NCPAP у недоношенных детей.

В 2012 г. представлены результаты трех метаанализов, посвященных сравнению указанных методик. Главной задачей первого из них было сравнение эффективности и безопасности NIPPV и NCPAP, причем, в отличие от предыдущих исследований, не только у недоношенных, но и у доношенных новорожденных [24]. В данный обзор были включены 14 независимых рандомизированных исследований, охвативших 1052 новорожденных. Приведем основные результаты метаанализа: использование NIPPV улучшает исходы — смертность или частоту развития бронхолегочной дисплазии в 36 нед постконцептуального возраста ($OR=0,57$; 95%CI (доверительный интервал) 0,37—0,88; $p=0,01$); в пяти исследованиях выявлено, что частота неудачной экстубации была выше при использовании NCPAP ($OR=0,15$; 95%CI 0,08—0,31; $p<0,0001$); шесть исследований показали, что применение NIPPV снижает необходимость в интубации и искусственной вентиляции легких, т.е. уменьшается частота «неудач» в сравнении с NCPAP ($OR=0,44$; 95%CI 0,31—0,63; $p<0,0001$); три исследования установили статистически более низкую частоту эпизодов апноэ в группе NIPPV ($p<0,00001$); не выявлено существенной разницы в продолжительности госпитализации в группах NIPPV и NCPAP ($p=0,85$); наконец, по материалам метаанализа не выявлено статистически значимых различий между группами в частоте развития бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, синдрома «утечки воздуха» и некротизирующего энтероколита.

Другой метаанализ инициирован Pediatric Academic Societies [25] и включал три исследования ($n=360$), изучавших сравнительную эффективность неинвазивной вентиляции NIPPV и стандартную методику NCPAP у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом независимо от срока гестации и массы тела при рождении. Основные результаты: необходимость в интубации и искусственной вентиляции легких в течение первых 72 ч жизни была значительно ниже в группе NIPPV, чем в группе NCPAP: отношение рисков (RR) $=0,60$; 95%CI 0,43—0,83; в двух исследованиях при использовании методики «insure» риск неэффективности вентиляции был ниже в группе NIPPV ($RR=0,72$; 95%CI 0,49—1,06); частота развития бронхолегочной дисплазии не различалась между группами (RR 0,56; 95%CI 0,09—3,49); также не было различий между группами в риске окончательного исхода — летальный исход или формирование бронхолегочной дисплазии ($RR=0,60$; 95%CI 0,25—1,45).

Наконец, третий метаанализ [26] был посвящен сравнению эффективности NIPPV и NCPAP у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 30 нед и массой тела при рождении менее 1000 г. В него вошли результаты 36 рандомизированных исследований с охватом 984 недоношенных детей, разделенных на две группы: NIPPV ($n=487$) и NCPAP ($n=497$). Неинвазивную вентиляцию проводили или в качестве стартового метода респираторной поддержки в первые 7 сут жизни или после экстубации пациентов в течение первых 28 сут жизни.

Не отмечено статистически значимых различий между группами в смертности, развитии бронхолегочной дисплазии или кислородозависимости в 36 нед постконцептуального возраста. Также не было различий в частоте травматизации носа и развития некротического энтероколита. В заключении данного обзора указано, что для младенцев с экстремально низкой массой тела применение NIPPV не обеспечивает дополнительных преимуществ и не создает рисков по сравнению со стандартной методикой NCPAP по показателю выживаемости или профилактике развития бронхолегочной дисплазии к 36 нед жизни.

Таким образом, на сегодняшний день нет убедительных данных, свидетельствующих о большей успешности NIPPV, чем NCPAP, у детей с экстремально низкой массой тела.

Критерии эффективности неинвазивной вентиляции и предикторы «неудач». Нарастание инвазивности респираторной поддержки у недоношенных пациентов можно представить в следующей последовательности: неинвазивная вентиляция; интубация и традиционная искусственная вентиляция легких; высокочастотная (осцилляторная) искусственная вентиляция легких; ингаляция оксида азота и, наконец, экстракорпоральная мембранная оксигенация [9].

Существуют определенные показания для того

Таблица. Частота и предикторы неудач при неинвазивной вентиляции у недоношенных новорожденных

Исследование	Число детей (масса при рождении/срок гестации)	% неудач СРАР	Предикторы неудач
[30]	261 (<1250 г)	34 (50 — у детей <750 г)	Альвеоларно-артериальный градиент по O ₂ >180 мм рт.ст. Тяжелый РДС по данным рентгенографии
[31]	234 (<1500 г)	35,5 (90 — у детей <24 нед гестации)	—
[32]	208 (25—28 нед)	31—33	—
[33]	225 (23—28 нед)	38	Высокая FiO ₂
[34]	182 (<30 нед)	34	Мужской пол Масса при рождении <800 г FiO ₂ ≥ 25%
[35]	131 (26—30 нед)	33	Мужской пол FiO ₂ >30% МАР >5 мбар Необходимость в введении сурфактанта
[36]	297 (25—32 нед)	22	FiO ₂ ≥ 30% в первый час жизни

Примечание. РДС — респираторный дистресс-синдром; МАР — среднее давление в дыхательных путях.

чтобы увеличить инвазивность респираторной поддержки, тем самым признавая неэффективность стартового метода. Согласно современным данным литературы, основными критериями для показаний к интубации и переводу на искусственную вентиляцию легких при проведении неинвазивной вентиляции (независимо NCPAP или NIPPV) являются:

1) фракционная концентрация кислорода (FiO₂) ≥ 60% через 2 ч после введения сурфактанта [27];

2) необходимость повторного введения сурфактанта [27];

3) два и более эпизода апноэ, требующих масочной вентиляции, или более шести периодов апноэ в течение 6 ч [27—29].

Частота «неудач» при проведении неинвазивной вентиляции колеблется вдовольно широких пределах. В таблице приведены данные ряда клинических исследований, выявлявших частоту и причины неудач при неинвазивной вентиляции.

Суммируя результаты вышеперечисленных иссле-

дований, следует признать, что наименее эффективным является применение неинвазивных методов вентиляции у детей гестационного возраста менее 25 нед с массой при рождении менее 800 г, отрицательную роль при этом также играет мужской пол пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, на сегодняшний день неинвазивные методы вентиляции являются основой стартовой респираторной поддержки у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Успешность лечения увеличивается с опытом клиницистов, и исследования в данном направлении весьма актуальны. Выбор устройства и методики проведения часто зависит от укомплектованности и финансовой обеспеченности лечебных учреждений. Тем не менее неинвазивная вентиляция находит широкое применение в стационарах любого уровня, даже у самых маленьких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснгов К.В. Интенсивная терапия новорожденных. Руководство для врачей. Ст-Петербург: изд-во Н-Л 2013; 672. (Alexandrovich U.S., Pshenishnov K.V. Neonatal Intensive Care. Guidelines for physicians. St-Petersburg: N-L Publisher, 2013; 672.)
2. Мостовой А.В., Александрович Ю.С., Сапун О.И. Влияние сроков введения сурфактанта на исходы у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. Анестезиол и реаниматол 2009; 1: 43—46. (Mostovoy A.V., Alexandrovich U.S., Sapun O.I. Effect of timing of surfactant administration on the outcome of infants with low and extremely low birth weight. Anesteziol i reanimatol 2009; 1: 43—46.)
3. Goldsmith J.P., Karotkin E.H. Assisted ventilation of the neonate. 5th Edition, Saunders, 2010; 656.
4. Баранов А.А. (ред.). Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. Руководство для практических врачей. М 2013; 176. (Baranov A.A. (ed.). Current approaches to prevention, diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Guide for practitioners. Moscow 2013; 176.)
5. Donn S.M., Sinha S.K. Minimising ventilator induced lung

- injury in preterm infants. Arch Dis Child F Neonatal Ed 2006; 91: 3: 226—230.
6. Gortner L., Misselwitz B., Milligan D. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. Neonatology 2010; 99: 2: 112—117.
7. Jobe A.H. The new bronchopulmonary dysplasia. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 2: 167—172.
8. Гордеев В.И., Александрович Ю.С., Паршин Е.В. Респираторная поддержка у детей. Руководство для врачей. Ст-Петербург: ЭЛБИ-СПб 2009; 176. (Gordeev V.I., Alexandrovich U.S., Parshin E.V. Respiratory support in children. Guidelines for physicians. St-Petersburg: ELBY-SPb 2009; 176.)
9. Ионов О.В., Рындин А.Ю., Антонов А.Г. и др. Сурфактантная терапия в комплексном лечении респираторной патологии у глубоко недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 3: 108—114. (Ionov O.V., Ryndin A.U., Antonov A.G., et al. Surfactant therapy in treatment of respiratory disease in extremely premature infants. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2013; 3: 108—114.)
10. Байбарина Е.Н., Дежарев Д.Н., Широкова В.И. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Методическое письмо. М 2011; 70. (Baybarina E.N., Degtyarev D.N., Shirokova V.I. Intensive therapy and principles of nursing children with extremely low and very low birthweight. Guidelines. Moscow 2011; 70.)
11. Finer N.N., Carlo W.A., Walsh M.C. et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. New Engl J Med 2010; 362: 21: 1970—1979.
12. Kattwinkel J., Perlman J.M., Aziz K. et al. Part 15: neonatal resuscitation 2010 american heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2010; 122: 18: Suppl 3: 909—919.
13. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2010 update. Neonatology 2010; 97: 4: 402—417.
14. Morley C.J., Davis P.G., Doyle L.W. et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. New Engl J Med 2008; 358: 7: 700—708.
15. De Paoli A.G., Davis P.G., Faber B. et al. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2002; 4: CD002977.
16. Bober K., Swietlinski J., Zejda J. et al. A multicenter randomized controlled trial comparing effectiveness of two nasal continuous positive airway pressure devices in very-low-birth-weight infants. Pediatr Crit Care Med 2012; 13: 2: 191—196.
17. Gupta S., Sinha S.K., Tin W. et al. A Randomized Controlled Trial of Post-extubation Bubble Continuous Positive Airway Pressure Versus Infant Flow Driver Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. J Pediatr 2009; 154: 5: 645—650.
18. Yagui A.C., Vale L.A., Haddad L.B. et al. Bubble CPAP versus CPAP with variable flow in newborns with respiratory distress: a randomized controlled trial. J Pediatric (Rio J) 2011; 87: 6: 499—504.
19. Kieran E.A., Twomey A.R., Molloy E.J. et al. Randomized trial of prongs or mask for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. Pediatrics 2012; 130: 5: 1170—1176.
20. Davis P.G., Lemyre B., De Paoli A.G. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database of Syst Reviews 2003; 3: CD003212.
21. Friedlich P., Lecart C., Posen R. et al. A randomized trial of nasopharyngeal-synchronised intermittent mandatory ventilation versus nasopharyngeal continuous positive airway pressure in very low birth weight infants following extubation. J Perinatol 1999; 19: 413—418.
22. Barrington K.J., Finer N.N., Bull D. Randomised controlled trial of nasal synchronised intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants. Pediatrics 2001; 107: 638—641.
23. Khalaf M.N., Brodsky N., Hurley J., Bhandari V. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronised nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation. Pediatrics 2001; 108: 13—17.
24. Tang S., Zhao J., Shen J. et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in neonates: A systematic review and meta-analysis. Indian Pediatrics 2013; 50: 4: 371—376.
25. Meneses J., Bhandari V., Alves J.G. Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation vs Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2012; 166: 4: 372—376.
26. Millar D., Kirpalani H., Lemyre B. et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) does not confer benefit over nasal CPAP (NCPAP) in extremely low birth weight (ELBW) infants - an international randomised trial. Arch Dis Child 2012; 97: 133—134.
27. Tapia J.L., Urzua S., Bancalari A. Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. J Pediatr 2012; 161: 1: 75—80.
28. Aftab S., Gerdes J.S. Delivery Room Management of RDS. J Pulmon Resp Med S 2013; 13: 1—7.
29. Kirpalani H., Millar D., Lemyre B. et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. New Engl J Med 2013; 369: 7: 611—620.
30. Ammari A., Suri M., Milisavljevic V. et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. J Pediatr 2005; 147: 3: 341—347.
31. Aly H., Massaro A.N., Patel K., El-Mohandes A.A. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? Pediatrics 2005; 115: 6: 1660—1665.
32. Sandri F., Plavka R., Ancora G. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010; 125: 6: 1402—1409.
33. Fuchs H., Lindner W., Leiprecht A. et al. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96: 5: 343—347.
34. De Jaegere A.P., van der Lee J.H., Canté C., van Kaam A.H. Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation. Acta Paediatr 2012; 101: 4: 374—379.
35. Rocha G., Flor-de-Lima F., Proenca C. et al. Failure of early nasal continuous positive airway pressure in preterm infants of 26 to 30 weeks gestation. J Perinatol 2013; 33: 297—301.
36. Dargaville P.A., Aiyappan A., De Paoli A.G. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. Neonatology 2013; 104: 1: 8—14.

Поступила 21.10.13

Поражение сердца при мукополисахаридозах

М.И. Довгань, Ю.М. Белозеров, А.Н. Семьякина

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Heart damage in mucopolysaccharidosis

M.I. Dovgan, Yu.M. Belozеров, A.N. Semyachkina

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены данные литературы, отражающие вопросы современной классификации, генеалогии, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики одной из наиболее частых нозологических форм лизосомных болезней накопления — мукополисахаридозов. Особое внимание уделено патологии сердечно-сосудистой системы при данной группе заболеваний. Установлено, что поражение сердца является одним из кардинальных признаков мукополисахаридозов, нередко приводящим к довольно ранним летальным исходам. Патология сердца зарегистрирована при всех типах мукополисахаридозов, однако она наиболее значима для больных с тремя клиническими вариантами синдрома Гурлер, синдромами Хантера и Марото—Лами. Согласно данным литературы, характерными признаками поражения сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозах следует считать: утолщение клапанов с развитием их дисфункции (при этом тяжесть поражения лево-сторонних клапанов более выражена), гипертрофию миокарда, нарушение проводимости, поражение коронарных артерий, артериальную гипертензию. Многие исследователи подчеркивают трудности клинко-функционального обследования сердечно-сосудистой системы у больных с мукополисахаридозами, что обусловлено наличием физических и интеллектуальных ограничений у пациентов, а также постепенным нарастанием симптоматики. Для лечения сердечно-сосудистой патологии при мукополисахаридозах используются медикаментозные и хирургические методы. В последние годы наибольшую актуальность приобретают заместительная ферментотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Данные методы могут остановить прогрессирование заболевания, способствовать регрессу гипертрофии желудочков и стабилизации функции левого желудочка.

Ключевые слова: Ключевые слова: дети, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридозы, сердечно-сосудистая система, диагностика, лечение.

The paper gives the data available in the literature on the current classification, genealogy, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of mucopolysaccharidosis, one of the most common nosological entities of lysosomal storage diseases. Particular emphasis is laid on cardiovascular pathology in this group of diseases. Heart damage is ascertained to be one of the cardinal signs of mucopolysaccharides frequently leading to rather early fatal outcomes. Cardiac pathology is notified in all types of mucopolysaccharidoses; however, it is most important for patients with three clinical variants of Hurler syndrome, Hunter syndrome, and Maroteaux-Lamy syndrome. According to the data available in the literature, the characteristic signs of cardiovascular system damage in mucopolysaccharides should be considered to be: thickening of the valves with the development of their dysfunction (the severity of left-sided valve lesion being more pronounced), myocardial hypertrophy, conduction disturbance, coronary artery lesion, and arterial hypertension. Many investigators emphasize difficulties in clinically and functionally examining the cardiovascular system in patients with mucopolysaccharides, which is due to physical and intellectual limitations in the patients and to a gradual progression of symptoms. Medical and surgical methods were used to treat cardiovascular disease in mucopolysaccharides. Enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation have become much more topical in the past years. These methods may stop disease progression and favor regression of ventricular hypertrophy and stabilization of left ventricular function.

Key words: Key words: children, lysosomal storage diseases, mucopolysaccharides, cardiovascular system, diagnosis, treatment.

Мукополисахаридозы — одна из наиболее частых нозологических форм болезней накопления. При этой патологии в результате недостаточности лизосомных ферментов нарушается катаболизм основного вещества соединительной ткани — глико-

зоаминогликанов, происходит накопление их в лизосомах, что приводит к грубым клеточным изменениям и формированию характерной клинической картины.

Основные сведения о мукополисахаридозах

В таблице дана современная классификация мукополисахаридозов, основные сведения о локализации генов, некоторых клинических особенностях. По данным литературы, из всех представленных в таблице типов мукополисахаридозов наиболее часто встречаются синдромы Гурлер и Хантера (I и II типы мукополисахаридозов). Синдром Хантера характеризуется рецессивным, сцепленным с хромо-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:22–31

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

Довгань Михаил Иванович — врач — детский кардиолог того же отдела Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., гл.н.с. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же института 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

сомой X наследованием, остальные типы мукополисахаридозов наследуются аутосомно-рецессивно. Согласно современной классификации, I тип включает в себя три клинических варианта: синдромы Гурлер, Гурлер—Шейе и Шейе. Синдрому Гурлер свойственны самая высокая частота встречаемости (1:40 000 новорожденных), ранняя (в первые месяцы жизни) манифестация, наиболее тяжелые клинические проявления и меньшая продолжительность жизни больного [1, 2].

Частота встречаемости синдрома Гурлер—Шейе (IH/S тип мукополисахаридоза) составляет 1: 80 000—1: 100 000 новорожденных; заболевание характеризует более позднее (1—2 года жизни) проявление симптомов, менее тяжелые проявления, большая продолжительность жизни и нормальный или незначительно сниженный интеллект. Больные обычно адекватно социально адаптированы, успешно учатся в общеобразовательных школах, часто имеют хобби и получают среднее специальное или высшее образование (чаще гуманитарное) [2].

Частота синдрома Шейе (IS тип мукополисахаридоза) составляет 1: 500 000 новорожденных. Ему свойственны еще более легкое течение болезни, мягкие проявления краниофациального дисморфизма по типу гарголизма, нормальный интеллект. Больные, как правило, прекрасно интегрированы в общество, могут иметь ученые звания, занимать руководящие посты, а также вступать в брак и иметь здоровое потомство [2].

Синдром Хантера по тяжести клинической симптоматики делится на две формы: легкую и тяжелую. Больные с тяжелой формой течения имеют грубую умственную отсталость и меньшую продолжительность жизни (как правило, не превышающую 15—16 лет). Дети с более легкой формой заболевания отличаются нормальным интеллектом, большей продолжительностью жизни (до 50 лет и более), могут обучаться по общеобразовательной программе, успешно заканчивать высшие учебные заведения и не менее успешно работать по специальности, а также вступать в брак и иметь здоровое потомство [3].

Все 4 типа синдрома Санфилиппо — одна из наиболее тяжелых форм патологии. В России чаще встречается синдром Санфилиппо А, а случаев мукополисахаридоза IIID не было зарегистрировано вовсе. Заболевание отличает грубое снижение интеллекта, как правило, нормальные показатели физического развития и менее выраженное поражение других жизненно важных органов и систем организма. По данным исследователей, клинически все 4 типа синдрома Санфилиппо неразличимы.

Синдромы Моркио А и В характеризует диспропорциональная карликовость, рахитоподобные изменения скелета и нормальный интеллект, что способствует их нормальной интеграции в общество.

Синдром Марото—Лами отличают карликовый рост с выраженными изменениями опорно-двигательного аппарата, патология сердечно-сосудистой

Таблица. Современная классификация и основные сведения о мукополисахаридозах [1, 2]

Тип мукополисахаридозов	Локализация гена	Сроки манифестации	Дефект лизосомного фермента	Фракции накапливающихся гликозаминогликанов
I тип: синдром Гурлер (H), Гурлер—Шейе (H/S), Шейе (S)	4p 16.3	H: < 1 года H/S: 3—8 лет S: 10—20 лет	α -L-идуронидаза	Гепарансульфат Дерматансульфат
II тип: синдром Хантера, легкая и тяжелая формы	Xq 27.1-q28	Тяжелая форма: 1—2 года Легкая форма: 3—5 лет	Идуронат-2-сульфатаза	То же
III тип: синдромы Санфилиппо А, В, С, D	A: 17q25.3 B: 17q 21 C: 8p11.21 D: 12q 14	4—6 лет	A: Гепаран-N- сульфатаза; B: N-ацетил- α -D-глюкозаминидаза; C: ацетил-КоА: α - глюкозаминидаза-N-ацетилтрансфераза; D: N-ацетилглюкозамин-6-сульфатсульфатаза	Гепарансульфат
IV тип: синдромы Моркио А, В	A: 16q24.3 B: 3p21.33	1—3 года	A: N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза B: β -галактозидаза	Кератансульфат А и В
VI тип: синдром Марото—Лами	5q11-q13	1—9 лет	Арилсульфатаза В	Дерматансульфат
VII тип: синдром Слая	7q21.11	Варьируют	β -D-глюкуронидаза	Хондроитинсульфаты
IX тип	?	Подростковый	Гиалуронидаза	Гиалуроновая кислота

системы, паренхиматозных органов, глаз и слуха, а также нормальный интеллект. Выделяют две формы болезни — легкую и тяжелую.

Синдрому Слая свойственны «гурлерподобный» фенотип с грубым снижением интеллекта. Описаны случаи внутриутробной гибели плода вследствие развившейся водянки. В России этот тип мукополисахаридоза описан не был.

До настоящего времени в литературе имеются сведения только об одном пациенте с мукополисахаридозом IX [4, 5].

Поражение сердечно-сосудистой системы

Поражение сердечно-сосудистой системы является одним из кардинальных признаков мукополисахаридозов. Эти изменения носят разнообразный характер и наблюдаются практически при всех типах заболевания. Первые кардиологические исследования у больных с мукополисахаридозами были выполнены около 50 лет назад [6, 7].

Установлено, что первое место по частоте, срокам манифестации и тяжести вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы занимают I, II и VI типы мукополисахаридозов, в то время как у пациентов с синдромами Санфилиппо и Моркио эти изменения встречаются существенно реже [8–10]. Слишком малая распространенность мукополисахаридоза VII типа не позволила определить частоту поражения сердца при синдроме Слая.

Анализ причин летальных исходов у больных с различными типами мукополисахаридозов, не получавших патогенетической терапии, показал, что смерть чаще всего наступала в результате дыхательной недостаточности или сердечных заболеваний [11]. Среди последних наиболее значимы сердечная недостаточность, внезапная смерть от аритмии (в том числе полная атриовентрикулярная блокада) [12] и окклюзия коронарных артерий [13]. Следует подчеркнуть, что поражение сердца при мукополисахаридозах долгое время не сопровождается характерной клинической симптоматикой и поэтому остается не диагностированным. Такой факт влечет за собой существенное снижение истинного процента частоты болезни сердца при мукополисахаридозах. Так, только 6 из 26 пациентов с мукополисахаридозами и эхокардиографическими признаками поражения сердца имели клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы [10]. Это дало основание исследователям подчеркнуть важность и необходимость проведения больным полного обследования сердца после установления им диагноза мукополисахаридоза [14].

Частота и тяжесть поражения сердца

Большинство авторов обращают внимание на чрезвычайную редкость кардиологических исследований с участием большого числа больных с отдельными типами мукополисахаридозов. Тем не ме-

нее, выявлена очень высокая распространенность и тяжесть сердечно-сосудистых нарушений у лиц с различными типами мукополисахаридозов (преимущественно I, II и VI), составляющая от 60 до 100% [9, 10, 12, 15]. Исследователями установлена взаимосвязь поражения клапанного аппарата сердца и нарушенного катаболизма дерматансульфата. Это прежде всего относится к трем клиническим вариантам мукополисахаридоза I, а также синдромам Хантера и Марото–Лами (II и VI типы мукополисахаридозов), но совершенно не касается мукополисахаридозов III и IV, так как синдромы Санфилиппо и Моркио характеризуются накоплением гепаран- и кератансульфатов соответственно [8–10].

Показано, что у лиц с первым клиническим вариантом мукополисахаридоза I (синдром Гурлер) сердечная патология обычно развивается в раннем возрасте и быстро прогрессирует [16], в то время как при синдромах Гурлер–Шейе и Шейе поражение сердца проявляется существенно позже и характеризуется более легким и медленным течением [17]. Тем не менее, исследователи обращают внимание на прогрессивность всех типов мукополисахаридозов и подчеркивают, что это в первую очередь касается и поражений сердца, частота и тяжесть которых увеличивается с возрастом больного [9, 10].

Наиболее характерной патологией сердца при мукополисахаридозах большинство исследователей считают прогрессирующее поражение его клапанов, которое регистрируется у 60–90% пациентов [9]. Утолщение клапанов с развитием дисфункции наблюдается у всех больных с тяжелой формой мукополисахаридоза VI типа [18], более чем у 80% лиц с тремя клиническими вариантами мукополисахаридоза I типа [15, 19] и у 57% пробандов с синдромом Хантера (мукополисахаридоз II типа) [20].

В большинстве исследований сообщается, что клапанная регургитация является более распространенной, чем стеноз. При этом поражение митрального клапана встречается чаще по сравнению с аортальным. Вовлечение в патологический процесс левосторонних клапанов (митрального и аортального) относительно правосторонних (трехстворчатого и легочного) по своим проявлениям более значимо [9, 19].

Клапанный стеноз или недостаточность приводят к перегрузке объемов левых предсердия и/или желудочка, дилатации и гипертрофии последнего и, в конечном итоге, к систолической и диастолической дисфункции. Ретроспективное наблюдение за детьми с различными типами мукополисахаридозов констатирует, что гипертрофия левого желудочка и диастолическая дисфункция проявляются на ранних стадиях основного заболевания, в то время как дилатация желудочков и систолическая дисфункция свойственны поздним стадиям болезни.

Результаты патоморфологического исследования створок митрального клапана у больных с мукополисахаридозами свидетельствуют об их заметном диффузном утолщении и существенном уплотнении (хрящеподобная консистенция). Сухожильные нити клапана укорочены, папиллярные мышцы утолщены, что приводит к ограничению подвижности створок [21]. Кальциевые депозиты обычно обнаруживаются в области митрального кольца [22]. Аналогичная картина наблюдается со стороны аортального клапана: происходит прогрессивное его утолщение и дисфункция. Указанные патологические изменения обуславливают недостаточность и/или стеноз, которые легко определяются по двухмерной эхокардиографии и доплеровскому сканированию [23]. Такие нарушения регистрируются, как правило, на поздней стадии заболевания.

Частота различных поражений сердца при мукополисахаридозах у детей приведена на рисунке, на котором видно, что наиболее значимыми изменениями сердца у больных являются левостороннее поражение клапана, гипертрофия левого желудочка и легочная гипертензия [10].

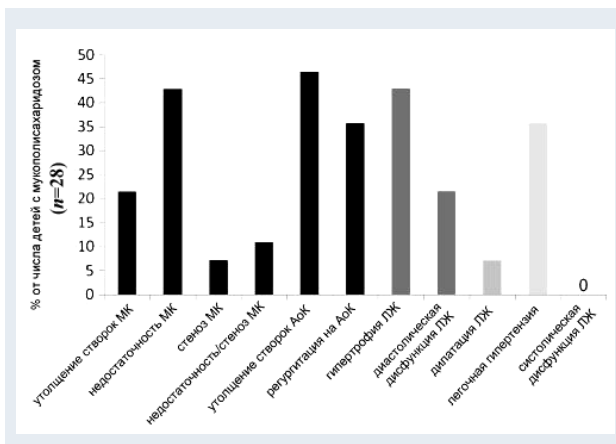


Рисунок. Результаты эхокардиографического обследования 28 пациентов в возрасте от 2 до 14 лет (средний возраст 9 лет) с мукополисахаридозами I—VII типа.

МК — митральный клапан; Аок — аортальный клапан; ЛЖ — левый желудочек.

Болезни коронарных артерий

Сужение коронарных артерий и/или окклюзия были описаны у больных со всеми типами мукополисахаридозов [24], однако наиболее часто эта патология встречается при синдромах Гурлер и Хантера (мукополисахаридозы I и II). Диффузная пролиферация интимы больших эпикардиальных коронарных артерий, приводящая к сужению просвета сосуда, обусловлена отложением гликозаминогликанов. Эти изменения наиболее рано проявляются у больных с первым клиническим вариантом синдрома Гурлер [25]. Окклюзия коронарного сосуда почти всегда происходит в центральной зоне. Апикальные аневризмы

левого желудочка и окклюзии коронарных артериол характерны также для мукополисахаридозов II и VI (синдромы Хантера и Марото—Лами) [24].

Другие сосудистые аномалии

У пациентов с мукополисахаридозами обнаруживается увеличение толщины стенки крупных сосудов с сужением или расширением их диаметра [20, 26]. Диффузное сужение грудной и брюшной аорт происходит у 30% лиц с мукополисахаридозами I и II. Сужение в области перешейка аорты может потребовать хирургического вмешательства [27]. Артериальная гипертензия в связи с сужением сосудов распространена среди лиц с мукополисахаридозами I и II [20] и значительно реже наблюдается при других типах, в первую очередь при синдроме Марото—Лами [28]. Расширение восходящей аорты сопровождается значительным снижением эластичности сосуда при мукополисахаридозе I [29]. Это может быть связано с влиянием гликозаминогликанов на тропоэластин, в результате чего снижается содержание эластина [26]. Исследования, проведенные на экспериментальных животных с мукополисахаридозами I и VII, показали, что дилатация аорты возникает из-за деградации эластина под воздействием матричной металлопротеиназы-12 и/или катепсина S [30].

Нарушение ритма сердца и проводимости

Нарушения проводимости наиболее часто (44%) регистрируются у пациентов с мукополисахаридозом VI типа и значительно реже (7%) у больных с мукополисахаридозом I типа [3, 20]. В ряде случаев у пробандов с мукополисахаридозами II, III и VI было документировано развитие полной атриовентрикулярной блокады с последующей необходимостью имплантации кардиостимулятора [31]. Фиброз проводящей системы сердца с инфильтрацией гликозаминогликанами был выявлен у одного пациента с мукополисахаридозом VI, который скоропостижно скончался [32].

Роль гликозаминогликанов в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений

Большинство авторов считают, что нарушение катаболизма гликозаминогликанов с нарастающей инфильтрацией ими ткани сердца и сосудов несет ответственность за анатомические и функциональные изменения клапанов, коронарных артерий, сосудов, проводящей системы и миокарда [12, 26]. Самое большое число работ, посвященных анализу гистологических и морфологических показателей у больных с мукополисахаридозами, касается публикаций о мукополисахаридозе I типа, особенно его первым клиническим варианте — синдроме Гурлер. Установлено, что характерным для заболевания является повышенное содержание гликозаминогликанов в сердце и сосудах, а также проникновение «светлых» и зернистых клеток в клапаны сердца (створки, клапанные отверстия и сухожильные хорды), эндокард, миокард, ко-

ронарные артерии, аорту и проводящую систему [33]. Экспертиза ткани сердца с помощью световой микроскопии обнаружила вакуолизированные клетки с увеличенной цитоплазмой, являющиеся морфологическими последствиями накопления гликозаминогликанов [14].

Известно, что гепаран-, дерматан-, хондроитин- и кератансульфаты — сульфатированные гликозаминогликаны, служащие нормальными компонентами клапанов сердца и магистральных сосудов [34, 35]. В исследованиях была доказана причастность нарушенного катаболизма протеогликанов в генезе миксоматоза митрального клапана [36], аневризмы аорты [37] и атеросклероза сосудов [38]. Ранее было отмечено, что дерматансульфат является важным компонентом нормальной ткани клапана [35]. Этим объясняется прочная связь мукополисахаридов I, II и VI типов с патологией клапанов сердца, характеризующихся преимущественным накоплением дерматансульфата [10]. В толще клапанов сердца при всех типах мукополисахаридозов находятся гликозаминогликановые клетки, так называемые «ясные», клетки «Гарголя», или клетки Гурлер. В последнее время эти клетки были идентифицированы при мукополисахаридозе I [39]. Механизмы, с помощью которых накопление гепарансульфатированных протеогликанов и наличие сосудистых интерстициальных клеток влияют на магистральные сосуды и коронарные артерии при мукополисахаридозах I, II и III типов, остаются неизвестными. По одной из гипотез, гликозаминогликаны индуцируют воспаление путем активации Toll-подобного рецептора 4-го пути, что приводит к деградации протеаз [40].

Диагностика и регулярный мониторинг патологии сердца при мукополисахаридозах. Физикальное обследование

По заключению специалистов, осмотр больных с мукополисахаридозами нередко является сложной задачей из-за их физической и часто интеллектуальной недостаточности. Полное обследование пациента должно включать измерение артериального давления на верхних и нижних конечностях (чтобы исключить коарктацию аорты), определение частоты пульса, пальпацию пульса на всех конечностях, а также тщательную аускультацию сердца и легких. Другие аспекты кардиологического обследования, например, оценка яремных вен или гепатоспленомегалии, могут быть невыполнимыми из-за короткой шеи и увеличения внутренних органов больного. Множественный дизостоз и контрактуры суставов осложняют измерение артериального давления. Выслушивание тонов сердца часто затруднено в связи с наличием шумного дыхания больного. Следует еще раз отметить, что отсутствие шумов в сердце не исключает наличие клапанного порока. Известно, что клапанный стеноз

и/или регургитация легкой и умеренной степени часто не сопровождаются шумами в сердце.

Неинвазивные методы диагностики

Трансторакальная двухмерная эхокардиография благодаря своей универсальности, простоте исполнения и экономической эффективности является основным методом визуализации и используется для оценки состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с мукополисахаридозами [41]. Эхокардиография обеспечивает надежное измерение размеров камер желудочков (как систолического, так и диастолического), толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки, массы миокарда, показатели которых рассчитываются с учетом относительной площади поверхности тела. С помощью эхокардиографии могут быть определены точные параметры сократительной функции левого желудочка (фракции укорочения и выброса). Допплеровские потоки клапанов сердца позволяют дифференцировать стенозы и регургитации клапанов, а также провести оценку состояния правого желудочка и давления в легочной артерии [41]. Однако, несмотря на свои преимущества, эхокардиография дает лишь ограниченную информацию о состоянии коронарных артерий. Трансторакальная эхокардиография осуществляется без премедикации в том случае, если во время исследования возможен любой контакт с ребенком (он может оставаться на руках у родителей и пользоваться видео или игрушками). В некоторых случаях трансторакальная эхокардиография трудно выполняется, что обусловлено наличием у больного сколиоза или эмфиземы легких.

Чреспищеводная эхокардиография обычно не используется у детей с мукополисахаридозами, так как нередко требует проведения общей анестезии, которая чревата осложнениями со стороны дыхательных путей. Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография являются высокоинформативными методами, свидетельствующими о деятельности сердца, однако редко используются у детей с мукополисахаридозами [41]. Определение коронарной артериопатии у больных с мукополисахаридозами проблематично, так как диффузный характер поражения коронарных сосудов существенно отличается от типичной атеросклеротической ишемической болезни сердца [42].

Стандартная двенадцатиканальная электрокардиография является наиболее важным методом, используемым для оценки состояния сердца у детей с мукополисахаридозами. Проводится определение частоты сердечных сокращений и ритма, а также исследование проводимости (интервал $P-R$, QRS , продолжительность интервала $Q-T$). В случаях, когда имеются признаки блокады проводимости или аритмии используется более длительный мониторинг (холтеровское мониторирование), необходимый

для выявления нарушений сердечного ритма и его вариабельности. При проведении холтеровского мониторирования следует обратить внимание на наличие признаков ишемии у этой группы пациентов.

Таким образом, дети с мукополисахаридозами должны пройти кардиологическое обследование, эхокардиографию и двенадцатиканальную электрокардиографию сразу после постановки диагноза, затем необходим регулярный мониторинг (каждые 1–2 года при мукополисахаридозах I и VI типов и каждые 1–3 года при мукополисахаридозе II типа) для своевременного выявления изменений и их динамики [28]. Полная кардиологическая оценка включает измерение артериального давления на руках и ногах, аускультацию, выполнение трансторакальной двухмерной и доплеровской эхокардиографии, двенадцатиканальной электрокардиографии и холтеровского мониторирования [28].

Лечение поражений сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозах

Лечение пациента зависит от типа мукополисахаридоза и включает в себя симптоматическую медикаментозную и хирургическую помощь, ферментозаместительную терапию или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Если симптоматическая медицинская помощь сосредоточена на лекарственной терапии (в том числе лечении сердечной недостаточности) и сердечной хирургии, патогенетическая терапия (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия) направлена на восстановление функции фермента, которое постепенно останавливает прогрессирование заболевания. Патогенетическая терапия пролонгирует продолжительность жизни и улучшает клиническое состояние, особенно когда она выполняется в раннем возрасте [12].

В педиатрической практике четкие рекомендации в отношении медикаментозного лечения сердечно-сосудистых расстройств при мукополисахаридозах не определены [47]. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента считается целесообразным у детей с аортальной или митральной недостаточностью, артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

Хирургическое лечение

Хирургическая коррекция клапанов сердца является одной из самых часто выполняемых процедур у пациентов с мукополисахаридозами [2]. Об успешной вальвулопластике или замене клапана сообщено при всех типах мукополисахаридозов. Замена митрального клапана была выполнена при мукополисахаридозах I, II, VI тип и у одного ребенка с мукополисахаридозом III типа. Об успешной замене аортального клапана сообщено при мукополисахаридозах I, IV и VI типов. Процедура Ross, когда аортальный клапан заменяется собственным клапаном

легочной артерии, противопоказана пациентам с мукополисахаридозами [5]. Комбинированная замена аортального и митрального клапанов с хорошими результатами была проведена у взрослых и 12-летних подростков с мукополисахаридозом I типа; у взрослых пациентов с мукополисахаридозами II и VI типов. Сообщено о благоприятных результатах замены митрального и аортального клапанов у 3 пациентов с синдромом Шейе и у одного с легкой формой синдрома Хантера в возрасте 13–53 лет [9].

Другие успешные оперативные вмешательства на сердце включают закрытие дефекта межжелудочковой перегородки у ребенка с мукополисахаридозом III типа и устранение «коарктации» аорты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 3-летнего мальчика с синдром Гурлер [27].

Долгосрочные результаты, как правило, благоприятны. При выборе больных для хирургического вмешательства следует исходить из оценки общего состояния здоровья пациента и вероятности потенциальных рисков от интубации. Наличие черепно-лицевых аномалий, чрезмерная узость глотки и верхних дыхательных путей, ригидность затылочных мышц, а также неустойчивость атлантоаксиального соединения (риск повреждения спинного мозга) [28] непременно должны быть учтены при проведении интубации с обязательным обеспечением проходимости дыхательных путей у пациентов с мукополисахаридозами. Интубация таким больных должна проводиться с использованием волоконно-оптического бронхоскопа.

Профилактику эндокардита рекомендуется осуществлять пациентам с инфекционным эндокардитом в анамнезе и при протезировании клапана [23].

Влияние патогенетической терапии на структуры и функции сердца

Одним из современных методов лечения мукополисахаридозов является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая применяется для терапии данной патологии в течение последних 30 лет. В настоящее время принято считать, что этот вид лечения показан только пациентам в возрасте до 2,5 лет, страдающим тяжелой формой мукополисахаридоза I типа (синдромом Гурлер). Установлено, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток значительно увеличивает продолжительность жизни этих больных и предупреждает неврологические нарушения. Установлено, что успешная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток обуславливает постепенный регресс гипертрофии сердца у больных, но не оказывает влияния на клапанную дисфункцию. Положительное воздействие данного вида лечения при остальных типах мукополисахаридозов не доказано. В то же время высокий риск для жизни указанной процедуры, трудности подбора донора, а также посттрансплантационные

осложнения создают существенные проблемы в применении этого метода лечения при мукополисахаридозах.

В настоящее время все большую актуальность приобретает новая технология лечения мукополисахаридозов — ферментозамещающая терапия. На сегодняшний день препараты ферментозамещающей терапии получены для лечения мукополисахаридозов I типа (Альдуразим® — ларонидаза), II типа (Элапраза® — идурсульфазы) и VI типа (Наглазим® — галсульфазы). Все три препарата зарегистрированы в России. Проходит клинические испытания генно-инженерный ферментозамещающий препарат для лечения больных с IVA типом мукополисахаридоза — синдромом Моркио А.

Принцип ферментозаместительной терапии основан на восстановлении уровня энзиматической активности, достаточной для гидролиза накопленных субстратов и для предотвращения их дальнейшего накопления. Препараты вводятся парентерально в различных дозировках, рассчитанных на 1 кг массы тела, длительно (3–4 ч) с периодичностью 1 раз в неделю, пожизненно.

Для оценки терапевтической эффективности генно-инженерных ферментозамещающих препаратов используют международные критерии, включающие исследование в динамике следующих показателей: результаты шаговой пробы (измеряется расстояние, которое больной может самостоятельно пройти в течение 6 мин, или время трехминутного подъема по лестнице — для больных с VI типом мукополисахаридоза); оценку функции внешнего дыхания; показатели массы левого желудочка; амплитуду движений в суставах; размеры паренхиматозных органов; антропометрические параметры; данные почечной экскреции гликозаминогликанов. Наиболее информативными являются показатели шаговой пробы, почечной экскреции гликозаминогликанов, размеры паренхиматозных органов.

Влияние ферментозамещающей терапии на структуру и функцию сердца у пациентов с мукополисахаридозами описано лишь в нескольких исследованиях. Как и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, длительное применение ферментозамещающей терапии может улучшить систолическую функцию желудочков и привести к исчезновению гипертрофии сердца и у взрослых, и у детей с мукополисахаридозами I и II типов. Тем не менее, ферментозамещающая терапия не предотвращает прогрессирования стеноза и регургитации клапанов при мукополисахаридозах I, II и VI. Ряд авторов наблюдал стабилизацию поражения клапанов у некоторых пациентов в течение ограниченного периода исследования [9, 18].

Ферментозамещающую терапию, как правило, на-

чинают у детей старшего возраста (чаще после 5 лет) с установленным поражением клапанов сердца. Вполне возможно, что раннее назначение такого лечения может предотвратить или уменьшить утолщение клапанов сердца и дисфункцию миокарда при мукополисахаридозах, как было показано в двух последних исследованиях [43, 44]. Эти данные подчеркивают важность раннего скрининга на мукополисахаридозы новорожденных, когда назначение ферментозамещающей терапии может предотвратить многие проявления заболевания [14]. В статье О. Gabrielli и соавт [43] описано клиническое наблюдение пациента 5,5 лет без каких-либо признаков поражения сердечно-сосудистой системы, которому диагноз мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер—Шейе) был поставлен при рождении и ферментозамещающая терапия препаратом Альдуразим® была инициирована в возрасте 5 мес. В то же время у старшей сестры этого пациента диагноз мукополисахаридоза I типа был поставлен позже, она начала ферментозамещающую терапию в возрасте 4,5 лет, к этому времени имея выраженное поражение клапанного аппарата сердца. Данное клиническое наблюдение свидетельствует о важности раннего начала ферментозамещающей терапии, которая может предотвратить или значительно замедлить развитие поражений сердца.

Перспективой лечения мукополисахаридозов является разработка ферментозамещающей терапии и для других типов патологии — синдромов Санфилиппо А, В, С, D; Моркио В и Слая (VII тип мукополисахаридоза).

Высказывается точка зрения, что более эффективным будет применение других стволовых клеток, например, мезенхимальных или нейрональных, а также сочетание трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с другими методами терапии, в первую очередь с ферментозамещающей. Одним из приоритетных направлений в лечении мукополисахаридозов считается генотерапия. Наиболее значительные успехи генотерапии с использованием вирусных векторов были получены на экспериментальных моделях мышей с мукополисахаридозом VII типа.

Основой профилактики мукополисахаридозов является медико-генетическое консультирование семей с последующей пренатальной диагностикой с использованием молекулярно-генетических методов (ДНК-диагностика).

Таким образом, ранняя диагностика и своевременное патогенетическое лечение мукополисахаридозов будут способствовать предотвращению инвалидизации больных и адекватной интеграции их в общество, а эффективное медико-генетическое консультирование семей позволит существенно снизить появление новых случаев этих тяжелых наследственных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семачкина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю. и др. Мукополисахаридоз I типа: новая технология лечения — ферментозамещающая терапия. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 4: 1: 94—102. (Semyachkina A.N., Novikov P.V., Voskoboeva E.Yu. et al. Type I mucopolysaccharidosis: enzyme replacement therapy is a new treatment technology. Ros vestn perinatol i pediatr 2012; 4: 1: 94—102.)
2. Arn P., Wraith J.E., Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry. J Pediatr 2009; 154: 859—864.
3. Azevedo A.C., Schwartz I.V., Kalakun L. et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. Clin Genet. 2004; 66:208—213.
4. Natowicz M.R., Short M.P., Wang Y. et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. N Engl J Med 1996; 335: 1029—1033.
5. Barry M.O., Beardslee M.A., Braverman A.C. Morquio's syndrome: severe aortic regurgitation and late pulmonary autograft failure. J Heart Valve Dis 2006; 15: 839—842.
6. Krovetz L.J., Lorincz A.E., Schiebler G.L. Cardiovascular manifestations of the Hurler syndrome. Hemodynamic and angiocardigraphic observations in 15 patients. Circulation 1965; 31: 132—141.
7. Renteria V.G., Ferrans V.J., Roberts W.C. The heart in the Hurler syndrome. Gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases. Am J Cardiol 1976; 38: 487—501.
8. Chen M.R., Lin S.P., Hwang H.K., Yu C.H. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. Acta Cardiol 2005; 60: 51—53.
9. Fesslová V., Corti P., Sersale G. et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. Cardiol Young 2009; 19: 170—178.
10. Leal G.N., Paula A.C., Leone C., Kim C.A. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. Cardiol Young 2010; 20: 254—261.
11. Jones S.A., Almássy Z., Beck M. et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II — a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). J Inherit Metab Dis 2009; 32: 534—543.
12. Martins A.M., Dualibi A.P., Norato D. et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. J Pediatr 2009; 155: S32—S46.
13. Lin H.Y., Lin S.P., Chuang C.K. et al. Mucopolysaccharidosis I under enzyme replacement therapy with laronidase — a mortality case with autopsy report. J Inherit Metab Dis 2005; 28: 1146—1148.
14. Braunlin E.A., Harmatz P.R., Scarpa M. et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management J Inherit Metab Dis 2011; 34: 6: 1183—1197.
15. Pastores G.M., Arn P., Beck M. et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. Mol Genet Metab 2007; 91: 37—47.
16. Hirth A., Berg A., Greve G. Successful treatment of severe heart failure in an infant with Hurler syndrome. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 820.
17. Soliman O.II., Timmermans RGM, Nemes A. et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 750—757.
18. Scarpa M., Barone R., Fiumara A. et al. Mucopolysaccharidosis VI: the Italian experience. Eur J Pediatr 2009; 168: 1203—1206.
19. Thomas J.A., Beck M., Clarke J.T.R., Cox G.F. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. J Inherit Metab Dis 2010; 33: 421—427.
20. Wraith J.E., Beck M., Giugliani R. et al. Initial report from the Hunter Outcome Survey. Genet Med 2008; 10: 508—516.
21. Yano S., Moseley K., Pavlova Z. Postmortem studies on a patient with mucopolysaccharidosis type I: histopathological findings after one year of enzyme replacement therapy. J Inherit Metab Dis 2009; doi:10.1007/s10545-009-1057-4.
22. Johnson G.L., Vine D.L., Cottrill C.M., Noonan J.A. Echocardiographic mitral valve deformity in the mucopolysaccharidoses. Pediatrics 1981; 67: 401—406.
23. Maganti K., Rigolin V.H., Sarano M.E., Bonow R.O. Valvular heart disease: diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2010; 85: 483—500.
24. Kettles D.I., Sheppard M., Liebmann R.D., Davidson C. Left ventricular aneurysm, aortic valve disease and coronary narrowing in a patient with Hunter's syndrome. Cardiovasc Pathol 2002; 11: 94—96.
25. Brosius F.C., Roberts W.C. Coronary artery disease in the Hurler syndrome. Qualitative and quantitative analysis of the extent of coronary narrowing at necropsy in six children. Am J Cardiol 1981; 47: 649—653.
26. Hinek A., Wilson S.E. Impaired elastogenesis in Hurler disease. Dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastin-binding protein and elastic fiber assembly. Am J Pathol 2000; 156: 925—938.
27. Braunlin E.A., Krivit W., Burke B.A. et al. Radiological case of the month. Coarctation of the aorta in Hurler syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 841—842.
28. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics 2007; 120: 405—418.
29. Nemes A., Timmermans R.G., Wilson J.H. et al. The mild form of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome) is associated with increased ascending aortic stiffness. Heart Vessels 2008; 23: 108—111.
30. Ma X., Tittiger M., Knutsen R.H. et al. Upregulation of elastase proteins results in aortic dilatation in mucopolysaccharidosis I mice. Mol Genet Metab 2008; 94: 298—304.
31. Misumi I., Chikazawa S., Ishitsu T. et al. Atrioventricular block and diastolic dysfunction in a patient with Sanfilippo C. Intern Med 2010; 49: 2313—2316.
32. Keller C., Briner J., Schneider J. et al. Mucopolysaccharidosis 6-A (Maroteaux-Lamy disease): comparison of clinical and pathologico-anatomic findings in a 27-year-old patient. Helv Paediatr Acta 1987; 42: 317—333.
33. Hishitani T., Wakita S., Isoda T. et al. Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block. J Pediatr 2000; 136: 268—269.
34. Gupta V., Barzilla J.E., Mendez J.S. et al. Abundance and location of proteoglycans and hyaluronan within normal and myxomatous mitral valves. Cardiovasc Pathol 2009; 18: 191—197.
35. Latif N., Sarathchandra P., Taylor P.M. et al. Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves. J Heart Valve Dis 2005; 14: 218—227.
36. Grande-Allen K.J., Griffin B.P., Ratliff N.B. et al. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 271—277.
37. Theocharis A.D., Tsolakis I., Hjerpe A., Karamanos N.K. Versican undergoes specific alterations in the fine molecular structure and organization in human aneurysmal abdominal aortas. Biomed Chromatogr 2003; 17: 411—416.
38. Nakashima Y., Wight T.N., Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. Cardiovasc Res 2008; 79: 14—23.
39. Braunlin E., Tolar J., Mackey-Bojack S. et al. Clear cells in the atrioventricular valves of infants with severe human mucopolysaccharidosis (Hurler syndrome) are activated valvular interstitial cells. Cardiovasc Pathol 2010;



genzyme

A SANOFI COMPANY

Серьезное
заболевание
может играть
в прятки

10

9

8

7

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I КИСТЕВОЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

СКОВАННОСТЬ В СУСТАВАХ

ДЕФОРМАЦИИ СКЕЛЕТА

ГРЫЗНИ

Каждый день имеет значение

RU.AZ.13.11.02

doi:10.1016/j.carpath.2010.06.004.

40. *Simonaro C.M.* Cartilage and chondrocyte pathology in the mucopolysaccharidoses: the role of glycosaminoglycan-mediated inflammation. *J Pediatr Rehabil Med* 2010; 3: 85—88.
41. *Aguilar F., Nesser H.J., Faletra F. et al.* Imaging modalities in valvular heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10: 98—103.
42. *Taylor A.J., Cerqueira M., Hodgson J.M. et al.* ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1864—1894.
43. *Gabrielli O., Clarke L.A., Bruni S., Coppa G.V.* Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics* 2010; 125: e183—e187.
44. *McGill J.J., Inwood A.C., Coman D.J. et al.* Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age — a sibling control study. *Clin Genet* 2010; 77: 492—498.

Поступила 19.02.14

Митохондриальные нарушения при врожденных миопатиях

Д.А. Харламов, Т.И. Баранич, В.В. Глинкина, А.В. Брыдун

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

Mitochondrial disorders in congenital myopathies

D.A. Kharlamov, T.I. Baranich, V.V. Glinkina, A.V. Brydun

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

В обзоре литературы приводятся данные о роли митохондриальных нарушений в патогенезе врожденных миопатий: врожденных мышечных дистрофий и врожденных структурных миопатий. Описываются изменения при врожденных мышечных дистрофиях с поражением коллагена VI типа, миодистрофии с гигантскими митохондриями, врожденных «стержневых» миопатиях, миотубулярной миопатии и др. Представлены результаты клинических и экспериментальных исследований. Описываются подходы к терапии энергетических нарушений при врожденных миопатиях.

Ключевые слова: дети, врожденные миопатии, врожденные мышечные дистрофии, структурные миопатии, митохондрия, окислительный стресс, патогенез, лечение.

The literature review gives data on the role of mitochondrial disorders in the pathogenesis of congenital myopathies: congenital muscular dystrophies and congenital structural myopathies. It describes changes in congenital muscular dystrophies with type VI collagen, in myodystrophy with giant mitochondria, in congenital central core myopathies, myotubular myopathy, etc. Clinical and experimental findings are presented. Approaches to therapy for energy disorders in congenital myopathies are depicted.

Key words: children, congenital myopathies, congenital muscular dystrophies, structural myopathies, mitochondrion, oxidative stress, pathogenesis, treatment.

Митохондрии — цитоплазматические органеллы, функцией которых является производство АТФ — основного источника клеточной энергии. Это производство осуществляется в процессе окислительного фосфорилирования, происходящего в цепи транспорта электронов, называемой также дыхательной цепью. Последняя цепь локализуется на внутренней мембране митохондрий и состоит из 5 ферментных комплексов [1]. Мутации как ядерного, так и митохондриального генома, приводящие к первичному дефекту дыхательной цепи митохондрий, влияют на производство энергии и играют важную роль в патогенезе и формировании клинических проявлений в гетерогенной группе заболеваний, при которых страдают в основном поперечно-полосатая мускулатура и нервная система. Указанные заболевания

носят название «митохондриальные миопатии», «митохондриальные энцефаломиопатии» или «митохондриальные цитопатии» [2, 3]. Кроме этого, признано, что дисфункция дыхательной цепи митохондрий отмечается при разных нервно-мышечных заболеваниях, находящихся вне области генетически обусловленных митохондриальных миопатий [4–7].

В недавно опубликованном обзоре литературы С. Katsetos и соавт. [8] представили сведения о митохондриальной дисфункции при нозологически, патологически и генетически различных заболеваниях скелетных мышц, нижнего мотонейрона и периферических нервов. Отмечено, что значительный объем экспериментальных работ, проведенных на животных моделях, свидетельствует о важной роли митохондрий в начале процесса дегенерации мышц. Общие механизмы клеточных повреждений, связанных с митохондриями, включают нарушение регуляции открытия переходной поры канала внутренней мембраны митохондрий, дефектную аутофагию. Терапевтическое применение модификаторов открытия переходной поры канала внутренней мембраны перспективно для различных нервно-мышечных заболеваний.

В настоящем обзоре речь пойдет о различных патологических процессах, связанных с митохондриями при врожденных миопатиях, не являющихся собственно митохондриальными. В частности, в оте-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:32–38

Адрес для корреспонденции: Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского института педиатрии

Брыдун Анатолий Васильевич — к.м.н., ст.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии того же института
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Баранич Татьяна Ивановна — асп. каф. гистологии эмбриологии и цитологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Глинкина Валерия Владимировна — д.м.н., проф., зав. той же каф.

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

в исследовании было показано, что феномен «шероховатых» красных волокон при врожденной миопатии центрального стержня отражает компенсаторный потенциал размножающихся митохондрий [9].

Митохондриальные дисфункции при врожденных мышечных дистрофиях

Врожденные мышечные дистрофии — гетерогенная группа наследственных нервно-мышечных заболеваний, для которых характерны мышечная гипотония и мышечная слабость, множественные симметричные контрактуры крупных суставов и относительно стабильное или прогрессирующее течение. Морфологической особенностью поврежденной мышцы является изменение скелетной мышечной ткани, напоминающие таковые при прогрессирующих мышечных дистрофиях: атрофия мышечных волокон с расширением и фиброзом эндомизия, а также разрастанием жировой ткани. Однако дистрофические изменения как таковые, в виде явных некрозов мионов не всегда присутствуют, но есть фиброз и замещение жировой тканью [10].

Связь биологии митохондрий и мышечной дистрофии подтверждается примером двух врожденных мышечных дистрофий:

1) миопатий, связанных с нарушением коллагена VI типа (врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема), для которых характерна митохондриальная дисфункция вследствие нарушения регуляции переходной поры внутренней мембраны митохондрий [11–15], и 2) мегаконияльной врожденной мышечной дистрофии, вызванной мутацией гена *СНКВ*, кодирующего холинкиназу β —фермент, который катализирует первый шаг биосинтеза фосфатидилхолина—фосфолипида, представленного в большом количестве в клеточных мембранах эукариотических организмов [16–19].

Врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема

Врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема являются заболеваниями мышц, связанными с мутациями в генах, кодирующих белок внеклеточного матрикса коллаген VI типа. Эти два заболевания обусловлены мутациями в генах коллагена VI типа и в последнем варианте генетической таблицы Каплана [20] отнесены к группе врожденных миодистрофий. Ранее считалось, что миопатия Бетлема наследуется по аутосомно-доминантному типу, а миопатия Ульриха — по аутосомно-рецессивному. Однако в последнее время установлено, что поражение субъединицы A2 при миопатии Бетлема может наследоваться аутосомно-рецессивно [21]. Гены, ответственные за формирование коллагена VI типа, локализованы на длинном плече хромосомы 21 (21q22.3 — *COL6A1*, *COL6A2*) и на длинном плече хромосомы 2 (2q37 — *COL6A3*) [20].

При врожденных мышечных дистрофиях, связанных с поражением коллагена VI типа, нарушение митохондрий является основным патогенетическим механизмом. Митохондриальная дисфункция развивается вследствие нарушения процессов открытия переходной поры внутренней мембраны митохондрий и аутофагии [22]. Миобласты, полученные от пациентов с врожденной мышечной дистрофией Ульриха и миопатией Бетлема, проявляют скрытую митохондриальную дисфункцию, независимо от генетического нарушения, ответственного за отсутствие или снижение коллагена VI. В миобластах при миодистрофии Ульриха порог для открытия переходной поры очень близок к мембранному потенциалу покоя, поэтому даже незначительная деполяризация может вызвать открытие пор и ускорить истощение АТФ [11]. Миобласты от этих пациентов демонстрируют функциональную недостаточность и склонность к апоптозу вследствие ненадлежащего открытия переходных пор [12, 23]. Одно из исследований показало, что дисфункции митохондрий, приводящие к апоптозу, могут быть выявлены не только в миобластах, но и в клеточных культурах фибробластов пациентов с мышечными дистрофиями, связанными с нарушением коллагена VI типа. Потенциально, это может быть использовано в качестве метода диагностического скрининга, а в клинических исследованиях — для измерения реакции пациента на терапию [14].

Открытие переходной поры внутренней мембраны митохондрий, как полагают, представляет конечную часть пути гибели волокна скелетной мышцы. Введение циклоспорина А, модификатора протонной помпы и ингибитора открывания указанной поры, приводит к нормализации работы поры. Сказанное предоставляет обоснование для проведения клинических исследований этого вещества у пациентов с врожденной мышечной дистрофией Ульриха и миопатией Бетлема [12, 13, 15]. Терапевтический эффект также подтверждается на модели мышей с дистрофией, связанной с геном *COL6A1*, и на модели рыбы полосатый Данио [24]. Для обоснования клинического исследования применения циклоспорина в культуре мышечных клеток миодистрофии Ульриха было воспроизведено нарушение регуляции переходной поры. D. Hicks и соавт. [25] обнаружили нарушения регуляции переходной поры в миобластах пациентов с конечностно-поясной мышечной дистрофией типа 2В и не выявили это нарушение у пациентов с миопатией Бетлема, мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофией, конечностно-поясной мышечной дистрофией типа 2А, мышечной дистрофией Дюшенна и синдромом Ли.

L. Merlini и соавт. [26] сообщили о 6 пациентах с миодистрофией Ульриха и мутациями в генах, кодирующих коллаген VI. В возрасте 5–9 лет дети получали 3–5 мг/кг в сутки циклоспорина А в течение

1—3,2 года. У 5 из 6 пациентов значительно выросла мышечная сила, но не улучшились моторные функции, а состояние дыхательной функции ухудшилось у всех пациентов. Лечение циклоспорином А скорректировало митохондриальную дисфункцию, усилило регенерацию мышц и уменьшило количество апоптотических ядер. Результаты этого исследования показывают, что длительное лечение данным препаратом улучшает характеристики мышц конечностей, но не дыхательных мышц, а также хорошую переносимость препарата пациентами. Данные результаты предполагают использование циклоспорина А или неиммуносупрессивных циклоспоринов, как можно раньше у пациентов при миодистрофии Ульриха с небольшими нарушениями диафрагмальных функций.

В связи с выраженными нежелательными побочными эффектами циклоспорина были предприняты попытки разработать лекарственные средства, не вызывающие иммуносупрессию. Таким препаратом является ингибитор циклофилина Debio 025. Он был разработан на основе циклоспорина А, но в отличие от него не проявляет сродство к кальциневрину. Известно, что Debio 025 ингибирует переходную пору внутренней мембраны митохондрий в головном мозге [27]. Этот препарат представляет собой существенный шаг к эффективной терапии врожденной мышечной дистрофии Ульриха и миопатии Бетлема, так как не подвергает пациентов потенциально вредному воздействию иммуносупрессии [28].

Врожденная мышечная дистрофия с гигантскими митохондриями

Врожденная мышечная дистрофия с митохондриальными структурными аномалиями, также называемая врожденной мышечной дистрофией с гигантскими митохондриями (мегакониальная врожденная мышечная дистрофия), клинически характеризуется ранним началом истощения мышц и тяжелой умственной отсталостью. При биопсии мышц выявляются характерные увеличенные митохондрии, которые преобладают на периферии волокон, но редки в центре мышечного волокна.

На основании сходства с данными биопсии мышечной дистрофией, вызванной рецессивной мутацией в гене *CHKB*, кодирующем β -холинкиназу, I. Nishino и соавт. [29] секвенировали данный ген у 15 пациентов, страдающих врожденной мышечной дистрофией с гигантскими митохондриями, и у всех пациентов выявили биаллельные мутации. В мышцах 3 пациентов с нонсенс-мутациями активность холинкиназы была угнетена, уровень фосфатидилхолина понижен, а уровень фосфатидилэтаноламина не изменен. Митохондрии в центре мышечных волокон подвергались аутофагии и не обладали цитохром С-оксидазной активностью. Своеобразный характер распределения увеличенных митохондрий на мышеч-

ных срезах, возможно, связан с компенсаторными механизмами после уничтожения функционально-дефектных митохондрий [17].

Мегакониальная врожденная мышечная дистрофия, связанная с мутациями гена *CHKB*, до последнего времени была описана у малого количества пациентов в японской, турецкой, британской и французской родословных [16, 17, 19]. Р. Gutiérrez Ríos и соавт. [18] представили описание первого американского больного врожденной мышечной дистрофией, характеризующейся наличием в мышцах гигантских митохондрий, смещенных на периферию волокон, а также определили возможные происхождение и последствия митохондриальных изменений. У пациента — двухлетний афроамериканский мальчик со слабостью и задержкой психомоторного развития, впервые была выявлена новая мутация в гене *CHKB* и изолированная недостаточность цитохром С-оксидазы. Предполагается, что данное расстройство влияет на ассоциированные с митохондриями мембраны и ослабляет в них метаболизм фосфолипидов, вызывая как нарушение размера, так и смещение митохондрий на периферию мышечного волокна.

Другие случаи врожденных мышечных дистрофий с нарушением митохондрий

Н. Kondo и соавт. [30] сообщили о первом клиническом случае сочетания синдрома Ли (Leigh) с врожденной мышечной дистрофией Фукуямы. У новорожденного мальчика отмечался выраженный молочно-кислый ацидоз. В клинической картине наблюдались пониженное питание, мышечная слабость, гипотония, сердечная дисфункция и гидроцефалия. Ребенок умер в возрасте 17 мес. Результаты магнитно-резонансной томографии мозга указывали на некоторые специфические признаки как синдрома Ли СЛ, так и миодистрофии Фукуямы. Была обнаружена мутация, характерная для болезни Фукуямы. Отмечено снижение активности митохондриальных дыхательных комплексов I и II; секвенирование митохондриальной ДНК не выявило мутации. Клинические наблюдения с дефицитом указанных комплексов I и II описываются достаточно редко, возможно в этих случаях имеет место мутация ядерных генов.

М. Kurihara и соавт. представили описание [31] двух сибсов с мерозинположительной врожденной мышечной дистрофией, не относящейся к дистрофии типа Фукуямы, которые были рождены от здоровых родителей. Пациентами были девочка 16 лет с миопатией, кардиомиопатией, тяжелой умственной отсталостью и эпилепсией и ее младший брат 10 лет с миопатией, тяжелой умственной отсталостью и эпилепсией. Показатели уровня селена в сыворотке крови детей были снижены до 25 и 55 мкг/л соответственно (при норме 97—147 мкг/л). Результаты мышечных биопсий были схожи с наблюдаемыми при селендефицитной миопатии: нарушение распре-

деления митохондрий, а также гигантские митохондрии. После назначения селена рег ос в течение 3 мес у пациентов явно улучшилась походка. Причины улучшения остались не ясными, однако нарушение метаболизма селена может играть роль в развитии врожденной мышечной дистрофии и умственной отсталости.

Митохондриальные дисфункции при врожденных структурных миопатиях

Врожденные структурные миопатии — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний с разными типами наследования и многообразием вариантов течения. Для патологических процессов, лежащих в основе этих заболеваний, характерным является отсутствие некрозов мышечных волокон и последующего развития миодистрофического процесса. При этом функциональная недостаточность мышечной ткани проявляется на фоне формирования специфических патологических структур (часто дающих название нозологической форме) в мышечных волокнах. Общими клиническими проявлениями врожденных структурных миопатий, как правило, являются ранний дебют (с рождения или с первых месяцев жизни), генерализованная мышечная гипотония, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, атрофия мышц и аномалии скелета [9].

Митохондриальные дисфункции при стержневых миопатиях

Стержневые миопатии — болезнь центрального стержня (centralcore disease) и многостержневая миопатия (multiminicore disease) — генетически гетерогенные заболевания, которые совместно являются наиболее частыми врожденными структурными миопатиями. Общей определяющей морфологической особенностью стержневых миопатий служит наличие области сниженной окислительной активности ферментов в мышечных волокнах первого типа, определяемой при гистохимическом анализе, в сочетании с дезорганизацией саркомеров и почти полным истощением митохондрий [32, 33]. Генетически стержневые миопатии являются в большинстве случаев следствием мутаций в генах, кодирующих два белка саркоплазматического ретикулума: обеспечивающий работу канала высвобождения кальция рианодинорный рецептор (RyR1) и селенопротеин N (SEPN1), функции которого малоизучены [32]. Мутации в гене *RyR1* встречаются намного чаще, чем мутации в гене *SEPN1*. Патогенез заболеваний, обусловленных доминантными мутациями *RyR1*, хорошо изучен, в то время как данных, касающихся патогенеза рецессивных *RyR1* и *SEPN1* мутаций, недостаточно [33]. Существует предположение, что нарушение функции кальция, регулирующего биоэнергетическую функцию митохондрий, вносит вклад в развитие мышечной слабости при стержневых миопатиях [34].

В 2011 г. было проведено международное рабочее совещание, посвященное миопатиям, связанным с мутациями гена *RyR1* [35]. F. Protasi (Италия) на примере злокачественной гипертермии, вызываемой мутацией гена *RyR1*, в эксперименте показал, что набухание и разрушение митохондрий в скелетных мышцах являются первыми структурными изменениями, наблюдаемыми у молодых взрослых мышей (возраст 2 мес). Эти изменения изначально наступают в областях, называемых «ранними стержнями», а затем поражают другие регионы, приводя к укорочению саркомеров и утрате митохондрий и саркоплазматического ретикулума. Похожие нарушения отмечаются у человека при болезни центрального стержня, при которой разрушение митохондрий и саркоплазматического ретикулума приводит к накоплению в ограниченных участках ионов кальция, формированию контрактур мышечных волокон и к прогрессирующему ухудшению функции сократительного аппарата скелетной мышцы.

M. Duchen (Великобритания) сообщил о нарушении регуляции ионов кальция и функций митохондрий как механизме развития заболеваний мышц. Показано, что митохондрии также накапливают ионы кальция в ответ на местное повышение их уровня.

Митохондрии с нарушенными функциями удаляются из клетки в процессе аутофагии, который может быть активирован путем окислительного стресса. Перегрузки ионами кальция могут увеличить уровень свободных радикалов, в то время как нарушение окислительного фосфорилирования или открытие указанной выше поры внутренней мембраны вызывает снижение митохондриального потенциала и удаление митохондрий посредством аутофагии. Таким образом, возможно несколько различных механизмов патофизиологии при миопатиях, связанных с мутацией гена *RyR1*. Выявление и дифференциация между этими механизмами станет важным шагом в определении новых терапевтических стратегий.

С целью обнаружения новых патогенетических механизмов J. Dowling и соавт. [36] проанализировали две модели *RyR1*-зависимых миопатий: рыба Данио и культивированные мышечные трубки (миотубы) от пациентов с *RyR1*-зависимыми миопатиями. Анализ экспрессии генов у рыб Данио обнаружил существенные нарушения процессов, связанных с клеточным стрессом. Последующие исследования были сосредоточены на окислительном стрессе у соответственно ослабленных Данио и в культивированных миотубах. Были продемонстрированы повышенная окислительная активность, наличие окислительных стресс-маркеров, чрезмерная продукция митохондриями оксидантов и снижение выживаемости в условиях окисления. Воздействие антиоксиданта N-ацетилцистеина снизило окислительный стресс и повысило выживаемость мышечных тру-

бок при *RyR1*-зависимых миопатиях *ex vivo*, а также привело к значительному восстановлению функции мышц у ослабленных Данио, тем самым подтверждая свою эффективность *in vivo*. Эти данные позволяют сделать вывод, что окислительный стресс — важный патофизиологический механизм *RyR1*-зависимых миопатий, применение N-ацетилцистеина возможно является успешным методом лечения.

Митохондриальная дисфункция при центрально-ядерной миопатии

Центрально-ядерная миопатия представляет собой спектр генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся общим морфологическим фенотипом, заметно уменьшенными мышечными волокнами с центральным расположением ядер, что делает их похожими на миотубулы — незрелые фетальные мышечные волокна. Нозологический спектр заболевания включает в себя [37]:

1) X-сцепленную миотубулярную миопатию, которая является тяжелой врожденной структурной миопатией, вызванной мутацией в гене, кодирующем белок миотубуларин 1 (*MTM1*);

2) менее частую аутосомно-доминантную форму, или собственно центрально-ядерную миопатию, связанную с мутацией в гене динамина 2 (*DNM2*) или амфифизина 2 (*BIN1*), который обеспечивает взаимодействие с динамином.

Кроме отличительного признака — мышечных волокон с центральными ядрами, другой отличительной морфологической особенностью при атипичных X-сцепленных миотубулярных миопатиях является наличие субсарколеммальных базофильных колец, напоминающих ожерелье («necklace fibers»). При электронной микроскопии видно, что эти структуры состоят из косо ориентированных миофибрилл малого диаметра в окружении митохондрий, саркоплазматического ретикула и гранул гликогена [38]. *MTM1* функционирует, в частности, в качестве десминсвязывающего белка; *MTM1* играет важную роль в регуляции десмина, белка цитоскелета, а также гомеостаза митохондрий в скелетных мышцах. Дефекты в организации миофибрилл и нарушения митохондриальных функций являются общими чертами в патогенезе центрально-ядерных и связанных с десмином (десминопатии) миопатий [39]. Выявляемые при электронной микроскопии нарушения митохондрий в виде рваных красных волокон и увеличенные митохондрии, а также дисфункция дыхательной цепи митохондрий были зарегистрированы при миофибриллярных миопатиях — десминопатиях [40].

Нарушения митохондрий и саркоплазматического ретикула наблюдаются в передней большеберцовой мышце гетерозиготных мышей, нокаутированных по гену *K1-Dnm2* и развивающих наиболее частые аутосомно-доминантные формы центрально-ядер-

ной миопатии [41]. Сообщается также о нарушении функций митохондрий в мышцах у мышей при делециях микро РНК *miR-133a-1* и *miR-133a-2*, которые приводят к взрослой форме центрально-ядерной миопатии (с морфологическими изменениями, напоминающими центрально-ядерную миопатию у человека) [42].

Для понимания механизмов, лежащих в основе заболевания, крайне важно определить, в какой степени основным поврежденным типом клеток требуется белок *DNM2*. Исходя из этого, Е. Tinelli и соавт. [43] использовали абляцию клеточно-специфического гена для изучения последствий утраты *DNM2* клетками мышечной ткани. Установлено, что функционирующий ген *DNM2* необходим для правильного развития мышц. Утрата *DNM2* скелетной мышечной тканью приводит к снижению мышечной массы и числа мышечных волокон, изменению распределения их размеров, нарушениям нервно-мышечных синапсов и изолированной дегенерации внутримышечных периферических нервных волокон. Интересно, что отсутствие экспрессии гена *DNM2* в мышцах приводит к увеличению липидных капель и митохондриальным дефектам. Эти данные обеспечивают необходимую основу для дальнейших исследований функции и дисфункции гена *DNM2* в скелетных мышцах в норме и при патологии.

Врожденная миопатия с гигантскими митохондриями

Роль митохондрий в дифференцировке мышц была недавно оценена при исследовании мышечной биопсии ребенка с необычной и неклассифицированной врожденной миопатией [44]. Хорошо известно, что митохондрии способны менять свою форму, размер, местоположение и количество внутри живой клетки. Деление митохондрий является чрезвычайно важным процессом, потому что выживаемость клеток зависит от наличия достаточного числа митохондрий в каждой из них. Функционирование этих органелл особенно важно для нормального развития эмбриональных клеток. А. Fidziańska и Z. Glinka изучили морфологические и ультраструктурные особенности незрелых мышечных клеток с появлением аномальных гигантских митохондрий у ребенка с необычной врожденной миопатией. Были проанализированы биоптаты двуглавой мышцы плеча и четырехглавой мышцы бедра. Ультраструктурные особенности незрелых мышечных клеток проявились в присутствии первичных и зрелых мышечных трубок, сосуществующих с аномальными гигантскими митохондриями. Это позволило сделать вывод о том, что повреждение митохондриального механизма слияния/деления на ранней стадии развития может привести к замедленному созреванию мышечных клеток.

Митохондриальные нарушения при других врожденных структурных миопатиях

Нами был описан клинический случай врожденной миопатии с диспропорцией типов мышечных волокон, при которой была отмечена выраженная деструкция митохондрий (деформация, вакуолизация и деформация крист). Примечательно, что у пациентки хороший эффект имело применение энерготропной терапии, включавшей в себя комплекс, состоящий из левокарнитина, коэнзима Q_{10} , витаминов группы В. Отмечалось увеличение мышечной силы, ранее не ходившая девочка стала ходить без посторонней помощи [45].

Значительные вариации размера, числа и формы митохондрий, наряду с патологическим накоплением гликогена, обнаруживаются и у пациентов с типичной или тяжелой формой немалиновой миопатии [46].

Энерготропная терапия врожденных миопатий

На основании изложенных данных нами было предположено, что комплекс препаратов, влияющих на митохондриальные функции, может быть полезен для лечения детей с врожденными миопатиями. Были обследованы 65 детей (30 — с врожденными мышечными дистрофиями, 35 — с врожденной структурной миопатией «центрального стержня»). Применялись следующие препараты: левокарнитин в дозе 20–30 мг/кг в сутки, коэнзим Q_{10} 30–60 мг/сут, комплекс витаминов B_1 , B_6 , B_{12} , лимонтар 10 мг/кг в сутки (по янтарной кислоте). Анализ динамики двигательных показателей продемонстрировал клиническое улучшение у 60% пациентов с болезнью центрального стержня и у всех пациентов с врожденными мышечными дистрофиями [47].

ЛИТЕРАТУРА

1. Allison W.S., Scheffler I. (eds.): Mitochondrial Function. Part A, Volume 456: Mitochondrial Electron Transport Complexes and Reactive Oxygen Species (Methods in Enzymology). Amsterdam: Academic Press 2009; 592.
2. Rowland L.P., Blake D.M., Hirano M. et al. Clinical syndromes associated with ragged red fibers. Rev Neurol 1991; 147: 467–473.
3. DiMauro S., Bonilla E., Davidson M. et al. Mitochondria in neuromuscular disorders. Biochim Biophys Acta 1998; 1366: 199–210.
4. Gimeno A., Trueba J.L., Blanco M. et al. Mitochondrial functions in five cases of human neuromuscular disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1973; 36: 806–812.
5. Sperl W., Skladal D., Gnaiger E. et al. High-resolution respirometry of permeabilized skeletal muscle fibers in the diagnosis of neuromuscular disorders. Mol Cell Biochem 1997; 174: 71–78.
6. Jongpipitvanich S., Sueblinvong T., Norapacsunton T. Mitochondrial respiratory chain dysfunction in various neuromuscular diseases. J Clin Neurosci 2005; 12: 426–428.
7. Харламов Д.А., Сухоруков В.С. Влияние митохондрий на клинические проявления наследственных миопатий. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 4: 78–82. (Kharlamov D.A., Sukhorukov V.S. Impact of the mitochondria on the clinical manifestations of congenital myopathies. Ros vestn perinatol i pediatri 2013; 4: 78–82.)
8. Katsetos C.D., Koutzaki S., Melvin J.J. Mitochondrial dysfunction in neuromuscular disorders. Semin Pediatr Neurol 2013; 20: 3: 202–215.
9. Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Врожденные миопатии. М: ООО Пресс-Арт 2010; 155. (Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A. Congenital myopathies. Moscow: OOO Press-Art, 2010; 155.)
10. Влодавец Д.В. Клиническое значение митохондриальных изменений, обоснование применения энерготропной терапии и оценка ее эффективности при врожденных миопатиях у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2009; 27. (Vlodavets D.V. The clinical significance of mitochondrial changes, rationale for the use of energotropic therapy and evaluation of its effectiveness in children with congenital myopathies: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2009; 27.)
11. Angelin A., Bonaldo P., Bernardi P. Altered threshold of the mitochondrial permeability transition pore in Ullrich congenital muscular dystrophy. Biochim Biophys Acta 2008; 1777: 893–896.
12. Merlini L., Angelin A., Tiepolo T. et al. Cyclosporin A corrects mitochondrial dysfunction and muscle apoptosis in patients with collagen VI myopathies. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 5225–5229.
13. Bernardi P., Bonaldo P. Dysfunction of mitochondria and sarcoplasmic reticulum in the pathogenesis of collagen VI muscular dystrophies. Ann N Y Acad Sci 2008; 1147: 303–311.
14. Sabatelli P., Palma E., Angelin A. et al. Critical evaluation of the use of cell cultures for inclusion in clinical trials of patients affected by collagen VI myopathies. J Cell Physiol 2012; 227: 2927–2935.
15. Bernardi P., Bonaldo P. Mitochondrial dysfunction and defective autophagy in the pathogenesis of collagen VI muscular dystrophies. Cold Spring Harb Perspect Biol 2013; 5: a011387.
16. Mitsuhashi S., Ohkuma A., Talim B. et al. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. Am J Hum Genet 2011; 88: 845–851.
17. Mitsuhashi S., Nishino I. Megaconial congenital muscular dystrophy due to loss-of-function mutations in choline kinase β . Curr Opin Neurol 2013; 26: 536–543.
18. Gutiérrez Ríos P., Kalra A.A., Wilson J.D. et al. Congenital megaconial myopathy due to a novel defect in the choline kinase β gene. Arch Neurol 2012; 69: 657–661.
19. Quinlivan R., Mitsuhashi S., Sewry C. et al. Muscular dystrophy with large mitochondria associated with mutations in the CHKB gene in three British patients: Extending the clinical and pathological phenotype. Neuromuscul Disord 2013; 23: 549–556.
20. Kaplan J.-Cl., Hamroun D. The 2014 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). Neuromuscular Disorders 2013; 23: 1081–1111.
21. Gualandi F., Urciolo A., Martoni E. et al. Autosomal recessive Bethlem myopathy. Neurology 2009; 73: 22: 1883–1891.
22. Grumati P., Coletto L., Sabatelli P. et al. Autophagy is defective in collagen VI muscular dystrophies, and its

- reactivation rescues myofiber degeneration. *Nat Med* 2010; 16: 1313–1320.
23. Angelin A., Tiepolo T., Sabatelli P. et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Ullrich congenital muscular dystrophy and prospective therapy with cyclosporins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 991–996.
 24. Telfer W.R., Busta A.S., Bonnemann C.G. et al. Zebrafish models of collagen VI-related myopathies. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 2433–2444.
 25. Hicks D., Lampe A.K., Laval S.H. et al. Cyclosporine A treatment for Ullrich congenital muscular dystrophy: A cellular study of mitochondrial dysfunction and its rescue. *Brain* 2009; 132: Pt 1: 147–155.
 26. Merlini L., Sabatelli P., Armaroli A. et al. Cyclosporine A in Ullrich Congenital Muscular Dystrophy: Long-Term Results. *Oxid Med Cell Longev* 2011; 2011: 139194.
 27. Hansson M.J., Mattiasson G., Mansson R. et al. The nonimmunosuppressive cyclosporin analogs NIM811 and UNIL025 display nanomolar potencies on permeability transition in brain-derived mitochondria. *J Bioenerg Biomembr* 2004; 36: 407–413.
 28. Tiepolo T., Angelin A., Palma E. et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 normalizes mitochondrial function, muscle apoptosis and ultrastructural defects in Col6a1^{-/-} myopathic mice. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 6: 1045–1052.
 29. Nishino I. New congenital muscular dystrophy due to CHKB mutations. *Rinsho Shinkeigaku* 2013; 53: 11: 1112–1113.
 30. Kondo H., Tanda K., Tabata C. et al. Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev* 2013; doi: 10.1016/j.braindev.2013.09.005.
 31. Kurihara M., Kumagai K., Nakae Y. et al. Two sibling patients with non-Fukuyama type congenital muscular dystrophy with low serum selenium levels—therapeutic effects of oral selenium administration. *No To Hattatsu* 2000; 32: 4: 346–351.
 32. Herasse M., Parain K., Marty I. et al. Abnormal distribution of calcium-handling proteins: A novel distinctive marker in core myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 57–65.
 33. Jungbluth H., Sewry C.A., Muntoni F. Core myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 239–249.
 34. Munteanu I., Zhou H., Hargreaves I. et al. Investigating mitochondria in cell culture models of core myopathies. *Neuromuscular Disorders* 2012; 22: 7–35.
 35. Jungbluth H., Dowling J.J., Ferreira A. et al. 182nd ENMC International Workshop: RYR1 related myopathies. 15–17 April 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2012; 22: 453–462.
 36. Dowling J.J., Arbogast S., Hur J. et al. Oxidative stress and successful antioxidant treatment in models of RYR1-related myopathy. *Brain* 2012; 135: Pt 4: 1115–1127.
 37. Sewry C.A., Jimenez-Mallebrera C., Muntoni F. Congenital myopathies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 569–575.
 38. Bevilacqua J.A., Bitoun M., Biancolana V. et al. Necklace fibers, a new histological marker of late-onset MTM1-related centronuclear myopathy. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 283–291.
 39. Hnia K., Tronchère H., Tomczak K.K. et al. Myotubularin controls desmin intermediate filament architecture and mitochondrial dynamics in human and mouse skeletal muscle. *J Clin Invest* 2011; 121: 70–85.
 40. Wanschit J., Nakano S., Goudeau B. et al. Myofibrillar (desmin-related) myopathy: Clinico-pathological spectrum in 3 cases and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2002; 21: 220–231.
 41. Durieux A.C., Vignaud A., Prudhon B. et al. A centronuclear myopathy-dynamin 2 mutation impairs skeletal muscle structure and function in mice. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4820–4836.
 42. Liu N., Bezprozvannaya S., Shelton J.M. et al. Mice lacking microRNA 133a develop dynamin2-dependent centronuclear myopathy. *J Clin Invest* 2011; 121: 3258–3268.
 43. Tinelli E., Pereira J.A., Suter U. Muscle-specific function of the centronuclear myopathy and Charcot-Marie-Tooth neuropathy-associated dynamin 2 is required for proper lipid metabolism, mitochondria, muscle fibers, neuromuscular junctions and peripheral nerves. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 21: 441–729.
 44. Fidziańska A., Glinka Z. Did giant mitochondria delay muscle maturation? An uncommon congenital myopathy. *Muscle Nerve* 2012; 46: 1: 125–129.
 45. Suchorukov V., Kharlamov D., Vlodavets D. et al. Mitochondrial disorders in a child with congenital fiber type disproportion. *Acta myologica* 2010; 29: 230.
 46. Gineste C., De Winter J.M., Kohl C. et al. In vivo and in vitro investigations of heterozygous nebulin knock-out mice disclose a mild skeletal muscle phenotype. *Neuromuscular Disorders* 2013; 23: 357–369.
 47. Влодавец Д.В., Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Белоусова Е.Д. Использование метаболической терапии при лечении врожденных миопатий у детей. *Вестн педиатр фармакол и нутрициол* 2008; 3: 20–24. (Vlodavets D.V., Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A., Belousova E.D. Metabolic therapy in the treatment of congenital myopathies in children. *Vestn pediatr farmakol i nutritsiol* 2008; 3: 20–24.)

Поступила 25.03.14

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Дауна

С.Н. Ставцева, Е.А. Николаева, В.С. Сухоруков

Орловский медицинский институт; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Down's disease

Stavtseva S.N., Nikolaeva E.A., V.S. Sukhorukov

Medical Institute, Orel State University; Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Синдром Дауна — одно из самых распространенных наследственных заболеваний. Согласно исследованиям последних лет, в основе болезни лежит эффект дозы генов и дисбаланс генной экспрессии. Представлен обзор сведений литературы, указывающих на наличие при синдроме Дауна окислительного стресса, который ведет к окислительному повреждению и дисфункции митохондриальной ДНК и, по-видимому, определяет тяжесть нейродегенеративных нарушений. Обсуждается роль коэнзима Q_{10} в биоэнергетическом метаболизме и возможность его применения для коррекции метаболических и психоневрологических расстройств у детей с синдромом Дауна.

Ключевые слова: дети, синдром Дауна, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, коэнзим Q_{10} , лечение.

Down's syndrome is one of the most common genetic diseases. Recent studies have indicated that gene dosage effects and imbalance of gene expression underlie the disease. There is a review of the data available in the literature that in Down's syndrome there is oxidative stress that gives rise to oxidative injury and mitochondrial DNA dysfunction and seemingly determines the severity of neurodegenerative disorders. The role of coenzyme Q_{10} in bioenergy metabolism and the possibility of its use to correct metabolic and psychoneurological disorders in children with Down's syndrome are discussed.

Key words: children, Down's syndrome, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, coenzyme Q_{10} , treatment.

Синдром Дауна является одним из самых распространенных наследственных заболеваний. Примерно 1 ребенок из 700 появляется на свет с синдромом Дауна, ежегодно в России таких детей рождается около 2500 [1, 2]. Среди больных олигофренией синдром Дауна является самой распространенной формой и составляет 10% [3]. Несмотря на внедрение во многих странах мира программ по пренатальной диагностике (ультразвуковой и биохимический скрининг, инвазивная цитогенетическая диагностика), его частота в популяции не уменьшается. В настоящее время многими семьями рождение «особенного» ребенка не воспринимается как трагедия. Общество располагает рядом возможностей, позволяющих не только своевременно выявить, но и осуществить коррекцию отклонений здоровья таких детей, улучшить качество и увеличи-

вать продолжительность жизни, обеспечить социализацию [4]. В связи с этим, несомненно, актуальны исследования, направленные на изучение звеньев патогенеза болезни Дауна и коррекцию выявленных нарушений.

Клинические проявления болезни Дауна хорошо известны — прежде всего, умственная отсталость, диффузная мышечная гипотония, малые аномалии развития, диспропорциональное телосложение и др. [1, 2]. У детей часто выявляются врожденные пороки (сердца, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы), лимфопролиферативные заболевания, эндокринные расстройства (гипотиреоз, сахарный диабет 2-го типа, ожирение), нарушение зрения и слуха и др. При изучении обширной информации о длительной динамике постнатального развития больных с синдромом Дауна обращает внимание феномен преждевременного старения организма этих пациентов, раннее появление у них возрастзависимых состояний (катаракта, сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, поседение волос, климакс, атероматоз). Причем болезнь Альцгеймера диагностируется у большинства пациентов с трисомией хромосомы 21 — более чем у 70% в возрасте 60 лет (в общей популяции болезнь Альцгеймера в данном возрасте встречается не более чем у 10% лиц), у 10% первые клинические признаки обнаруживают уже в возрасте 30—39 лет [5—9].

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:39–43

Адрес для корреспонденции: Ставцева Светлана Николаевна — асс. каф. педиатрии с курсом детской хирургии Орловского медицинского института, врач-генетик Детской областной клинической больницы им. З.И. Круглой

302019 Орел, ул. Октябрьская, 4

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

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии того же института

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Дисбаланс экспрессии генов при трисомии хромосомы 21

Молекулярная основа нарушений, развивающихся при болезни Дауна, — эффект дозы генов и дисбаланс генной экспрессии [10, 11]. Хромосома 21 содержит более 500 генов, многие из которых не изучены, их функция остается неизвестной. Установлено наличие на этой хромосоме генов, кодирующих факторы или регуляторы транскрипции, субъединицы К- и Са-каналов, процессинг белков и РНК, факторы обмена амилоида, клеточную адгезию, митохондриальную функцию, окислительно-восстановительные реакции и др. [12, 13]. Высказано предположение, что критическим регионом (DSCR), отвечающим за большинство характерных проявлений болезни Дауна, служит участок размером около 5 Mb, расположенный на длинном плече хромосомы 21 [14, 15]. Однако ряд авторов не поддерживает эту точку зрения, считая, что многообразие клинической симптоматики при болезни Дауна не следует связывать с трисомией одного участка хромосомы 21 и отдельных генов [6, 12].

В последние годы особое значение в патогенезе клинических расстройств при болезни Дауна придается окислительному стрессу и митохондриальной дисфункции [11]. По-видимому, указанные нарушения имеют комплексный генез. Установлено, что на хромосоме 21 расположены гены, кодирующие белки и ферменты, участвующие в окислительно-восстановительных процессах, генерации энергии в митохондриях, продукции и утилизации реактивных форм кислорода, в том числе [13]: супероксиддисмутаза 1 (SOD1); карбонилредуктазы 1 и 3 (CBR1, CBR3); митохондриальные рибосомальные протеины S6 и 39 (MRPS6, MRPL39); субъединицы О и F6 митохондриальной АТФ-синтазы (ATP5O, ATP5J); флавопротеин 3 НАДН-убихинон оксидоредуктазы (NDUFB3).

Окислительный стресс при трисомии хромосомы 21

О повышении активности супероксиддисмутаза (приблизительно на 50% выше нормы) во многих тканях (коре головного мозга, форменных элементах крови и др.) пациентов и плодов с трисомией хромосомы 21 известно достаточно давно [16–18]. В норме супероксиддисмутаза является протективным ферментом, защищающим клетку от действия активных форм кислорода путем перевода этих соединений в молекулярный кислород и перекись водорода. Последняя трансформируется в воду каталазой, утилизируется глутатионпероксидазой и другими пероксидазами. В то же время продемонстрировано, что суперэкспрессия супероксиддисмутаза дает обратный эффект, вызывая окислительное повреждение клеточных мембран [19, 20].

При болезни Дауна повышенная экспрессия супероксиддисмутаза не сопровождается адекватным повышением активности ферментов, обеспечивающих нейтрализацию перекиси водорода и супероксид-

ного радикала. Это ведет к пероксидации липидов, нарушению свойств биологических мембран с изменением их проницаемости, вязкости, мембранного потенциала и др. О наличии у больных системного прооксидантного статуса свидетельствуют результаты многих исследований, установивших в клетках пациентов с болезнью Дауна высокую активность супероксиддисмутаза при отсутствии повышения (или незначительном повышении) активности каталазы, глутатионпероксидазы, снижении содержания глутатиона, повышенном уровне образования супероксидного радикала, окисления белков и пероксидации липидов. Важно, что указанные нарушения обнаружены и у плодов с трисомией хромосомы 21 [8, 11, 18, 19, 21–27].

В эксперименте на животных показано, что при повышенной экспрессии супероксиддисмутаза происходит деструкция митохондрий, их вздутие, вакуолизация, что ведет к нарушению обучения и памяти [8]. В ткани мозга плодов с болезнью Дауна были выявлены изменения фосфолипидов — окислительная деградация, полимеризация, накопление липофусцина [18].

Митохондриальная дисфункция и энергетическая недостаточность при болезни Дауна

Митохондрии представляют собой клеточные органеллы, выполняющие важные функции: снабжение клетки энергией в форме АТФ, генерация и регулирование реактивных форм кислорода, регулирование ионов кальция в цитоплазме, инициация апоптоза [11, 28, 29]. Нарушения функции этих органелл играют ведущую роль в происхождении и клинических проявлениях митохондриальных заболеваний, обусловленных мутациями генов митохондриальной или ядерной ДНК, кодирующих энергетический метаболизм. В то же время установлено, что дисфункция митохондрий и накопление в тканях митохондриальных мутаций вносят существенный вклад в процессы старения, а также в патогенез ряда заболеваний, характеризующихся нейродегенерацией, в частности, болезни Альцгеймера [30, 31]. Мутации ведут к усиленной генерации свободных радикалов, снижению уровня АТФ и энергетической недостаточности клеток.

О митохондриальной дисфункции, ультраструктурных и биохимических аномалиях митохондрий при болезни Дауна свидетельствуют исследования ряда авторов [21, 26]. Был показан дефицит митохондриальных ферментов (моноаминоксидазы, аконитазы, цитохром-оксидазы, изоцитратдегидрогеназы) в коре головного мозга и форменных элементах крови при данном заболевании [11, 32], продемонстрировано накопление мутаций митохондриальной ДНК в нейрональной ткани плодов с трисомией хромосомы 21 [33]. В лимфоцитах больных детей выявлено нарушение основных свойств клеточных мембран, в частности потеря мембранного потенциала [34] и достоверное снижение

уровня клеточного дыхания [35]. Показано, что в фибробластах при болезни Дауна нарушена способность к репарации окислительного повреждения митохондриальной ДНК [36]. По результатам исследований ткани мозга, фибробластов, амниоцитов при болезни Дауна сообщается о снижении активности комплексов I, IV, V дыхательной цепи и митохондриального фактора транскрипции [11].

Таким образом, в литературе обсуждается вопрос наличия окислительного стресса при болезни Дауна, который ведет к окислительному повреждению и дисфункции митохондриальной ДНК. Это состояние предрасполагает к накоплению митохондриальных мутаций, особенно в условиях нарушенной репарации ДНК. Формирующийся тканевый энергодифицит, по-видимому, лежит в основе нейродегенерации, преждевременных сенильных изменений. Раннему возникновению болезни Альцгеймера или Альцгеймероподобных нарушений, вероятно, способствует суперэкспрессия локализованных на хромосоме 21 генов *APP* и *BACE2*, кодирующих факторы амилоидогенеза.

Показатели коэнзима Q_{10} при болезни Дауна

При проведении масштабных биохимических исследований не удалось установить каких-либо специфических и постоянно обнаруживаемых метаболических расстройств у детей с болезнью Дауна [2]. По данным некоторых авторов, у больных нередко отмечается повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, что может сочетаться с ожирением пациентов [37, 38]. По мнению ряда исследователей, в связи с наличием окислительного стресса и энергетического дефицита при болезни Дауна следует обратить внимание на показатели коэнзима Q_{10} , который играет важную роль в биоэнергетическом метаболизме [39, 40].

Коэнзим Q_{10} — биологически активное, жирорастворимое соединение, входит в состав биологических мембран и служит компонентом электронно-транспортной цепи. В окисленной форме (убихинон) он выполняет роль переносчика электронов от комплексов I и II к комплексу III и определяет интенсивность функционирования первого звена фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий, которое нарушается в условиях гипоксии, сердечной недостаточности, при других патологических состояниях. Выступая в роли переносчика электронов в клеточной дыхательной цепи, убихинон увеличивает уровень АТФ в клетке [41—43].

Восстановленная форма коэнзима Q_{10} (убихинол) является антиоксидантом, оказывает прямое протективное действие на биологические мембраны, регулирует их физико-химические свойства и проницаемость, предупреждает окислительное повреждение ДНК, обеспечивает восстановление активности другого мощного антиоксиданта — токоферола, инги-

бирует пероксидацию липопротеидов плазмы крови, в соединении с которыми он циркулирует в крови [44—46]. Таким образом, эндогенный коэнзим Q_{10} является не только важным кофактором дыхательной цепи митохондрий, но также антиоксидантом, биомаркером системного оксидативного состояния, регулятором апоптоза. С этими свойствами связано его антигипоксическое действие. В условиях гипоксии его защитный эффект обусловлен ключевой ролью редокс-компонента между НАДН⁺ и комплексом цитохромов C [44, 47, 48].

В организме млекопитающих коэнзим Q_{10} содержится в сердечной и скелетной мышцах (наибольшее количество), в плазме крови. При старении содержание коэнзима Q_{10} понижается. По-видимому, это связано с торможением энергообразования в результате накопления мутаций ДНК митохондрий, что, в свою очередь, стимулирует образование свободных радикалов [49]. Кроме того, снижение содержания коэнзима Q_{10} обнаруживают при болезнях Паркинсона, Альцгеймера, атеросклерозе, сердечно-сосудистой и онкологической патологии, сахарном диабете. Низкий уровень может быть следствием приема ряда лекарственных препаратов, в частности, статинов. Имеются сообщения о снижении содержания коэнзима Q_{10} в крови и тканях при некоторых наследственных заболеваниях — атаксии Фридрейха, мышечных дистрофиях, митохондриальных заболеваниях, мевалоновой ацидурии и др. Известны формы первичного дефицита коэнзима Q_{10} вследствие генетически детерминированных дефектов его биосинтеза — мутации генов *PDS1*, *CoQ2*, *CABC1* и др. [50].

Противоречивы сведения относительно детей. По некоторым данным, у детей в возрасте до 6 лет показатель убихинона в крови выше, чем у школьников. Другие авторы демонстрируют низкий уровень этого соединения у детей первых месяцев жизни [51].

В отдельных работах приводятся сведения о содержании коэнзима Q_{10} в крови и тканях у пациентов с болезнью Дауна. L. Tiano и соавт. (2008) выявили значительное снижение его уровня в лимфоцитах и тромбоцитах при нормальных показателях в крови [40]. По данным M. Miles и соавт. (2007), в плазме крови 14 детей с трисомией хромосомы 21 был значительно повышен уровень окисленной формы коэнзима, что подтверждает прооксидантное состояние [39].

Коррекция окислительного статуса и митохондриальной дисфункции при болезни Дауна

На основании выявления прооксидантного статуса, по-видимому, играющего ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных нарушений при болезни Дауна, было предложено ввести в комплекс лечения пациентов антиоксиданты, витамины, микроэлементы. Подчеркивается, что даже при нормальном уровне этих соединений в крови

может иметь место функциональный дефицит, обусловленный повышенной потребностью [9, 52, 53]. Однако не установлено убедительного благоприятного эффекта назначения токоферола, фолатов, аскорбиновой и липоевой кислот в отношении нейropsychологического состояния больных, хотя на экспериментальной модели показано улучшение окислительного статуса и когнитивных функций после применения токоферола [54, 55].

В то же время выявлено [39, 56, 57] положительное действие коэнзима Q_{10} , применение которого привело к снижению показателей окислительного стресса и модуляции репарации ДНК у пациентов с болезнью Дауна. Благоприятная динамика заключалась в увеличении соотношения восстановленной и окисленной форм убихинона, снижении процента клеток с высоким уровнем окисленных нуклеотидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н. Медицинская цитогенетика. М: Медпрактика-М 2006; 300. (Vorsanova S.G., YUrov YU.B., CHernyshev V.N. Medical cytogenetics. Moscow: Medpraktika-M 2006; 300.)
2. Синдром Дауна. Медико-генетический и социально-психологический портрет. Под ред. Ю.И. Барашнева. М: Триада-X 2007; 22, 24, 50—51. (Down syndrome. Genetical and socio-psychological portrait. Editor Y.I. Barashnev. Moscow: Triad-X 2007; 22, 24, 50—51.)
3. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. Генетика в практике педиатра. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: ООО «Феникс» 2009; 88.
4. Цветков В.О., Новолодская Н.А., Суравешкина Н.В. и др. Интегрированный подход к социализации семей с детьми с синдромом Дауна. Детская и подростковая реабилитация 2010; 2: 16—21. (Tsvetkov V.O., Novolodskaya N.A., Suraveshkina N.V. et al. An integrated approach to the socialization of families with children with Down syndrome. Rehabilitation of children and young people, 2010; 2: 16—21.)
5. Zigman W.B., Lott I.T. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2007; 13: 3: 237—246.
6. Wiseman F.K., Alford K.A., Tybulewicz V.L., Fisher E.M. Down syndrome: recent progress and future prospects. Hum Mol Genet 2009; 18: R75—R83.
7. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Катюхина А.В. Медицинское сопровождение взрослых с синдромом Дауна. Синдром Дауна XXI век, 2011; 1: 6: 11—15. (Chubarova A.I., Semenova N.A., Katyuhina A.V. Medical follow-up of adults with Down syndrome. Down syndrome XXI century, 2011; 1: 6: 11—15.)
8. Perluigi M., Butterfield D.A. Oxidative Stress and Down Syndrome: A Route toward Alzheimer-Like Dementia. Curr Gerontol Geriatr Res 2012; 2012: 724904. doi: 10.1155/2012/724904.
9. Zis P., Dickinson M., Shende S. et al. Oxidative stress and memory decline in adults with Down syndrome: longitudinal study. J Alzheimers Dis 2012; 31: 2: 277—283.
10. Pritchard M.A., Kola I. The "gene dosage effect" hypothesis versus the "amplified developmental instability" hypothesis in Down syndrome. J Neural Transm Suppl 1999; 57: 293—303.
11. Coskun P.E., Busciglio J. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Down's Syndrome: Relevance to Aging and Dementia. Curr Gerontol Geriatr Res 2012; 2012: 383170. doi: 10.1155/2012/383170
12. Gardiner K.J. Molecular basis of pharmacotherapies for cognition in Down syndrome. Trends Pharmacol Sci 2010; 31: 66.
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.org/entry/190685>
14. Korbel J.O., Tirosh-Wagner T., Urban A.E., et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 12031—12036.
15. van Bon B., Hoischen A., Hehir-Kwa J. et al. Intragenic deletion in DYRK1A leads to mental retardation and primary microcephaly. Clin Genet 2011; 79: 296—299.
16. Hsia D., Nadler H., Shih L. Biochemical changes in chromosomal abnormalities. Ann NY Acad Sci 1968; 171: 526—536.
17. Feaster W.W., Kwok L.W., Epstein C.J. Dosage effects for superoxide dismutase-1 in nucleated cells aneuploid for chromosome 21. Am J Hum Genet 1977; 29: 6: 563—570.
18. Antila E., Westermarck T. On the etiopathogenesis and therapy of Down syndrome. Int J Dev Biol 1989; 33: 1: 183—188.
19. Midorikawa K., Kawanishi S. Superoxide dismutases enhance H₂O₂-induced DNA damage and alter its site specificity. FEBS Lett 2001; 495: 3: 187—190.
20. Ermak G., Cheadle C., Becker K.G. et al. DSCR1 (Adapt78) modulates expression of SOD1. FASEB J 2004; 18: 1: 62—69.
21. Arbuzova S., Hutchin T., Cuckle H. Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome. BioEssays 2002; 24: 8: 681—684.
22. Thiel R., Fowkes S.W. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? Med Hypotheses 2005; 64: 3: 524—532.
23. Lott I.T., Head E., Doran E., Busciglio J. Beta-amyloid, oxidative stress and down syndrome. Curr Alzheimer Res 2006; 3: 5: 521—528.
24. Perluigi M., di Domenico F., Fiorini A. et al. Oxidative stress occurs early in Down syndrome pregnancy: A redox proteomics analysis of amniotic fluid. Proteomics Clin Appl 2011; 5: 3-4: 167—178.
25. Valenti D., Manente G.A., Moro L. et al. Deficit of complex

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования последних лет убеждают, что прооксидантное состояние, развивающаяся митохондриальная дисфункция, которые ведут к биоэнергетической недостаточности, служат звеньями патогенеза клинических проявлений и, прежде всего, поражения нервной системы при трисомии хромосомы 21. Указанные нарушения возникают рано и обнаруживаются даже в эмбриональном периоде. Применение отдельных антиоксидантов и витаминов для лечения детей и взрослых с болезнью Дауна не выявило значимых положительных результатов. Важная роль коэнзима Q_{10} в окислительно-восстановительных процессах и энергетическом метаболизме клетки обосновывает исследование эффективности этого препарата как антиоксиданта и энерготропного средства для лечения детей с трисомией хромосомы

21. I activity in human skin fibroblasts with chromosome 21 trisomy and overproduction of reactive oxygen species by mitochondria: involvement of the cAMP/PKA signalling pathway. *Biochem J* 2011; 435: 3: 679–688.
26. Pagano G., Castello G. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724: 291–299.
27. Garlet T.R., Parisotto E.B., de Medeiros G.S. et al. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life Sci* 2013; 93: 16: 558–563.
28. Wallace D.C., Fan W., Procaccio V. Mitochondrial energetics and therapeutics. *Ann Rev Pathol* 2010; 5: 297–348.
29. Venditti P., DiStefano L., DiMeo S. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Mitochondrion* 2013; 13: 2: 71–82.
30. Howell N., Elson J.L., Chinnery P.F., Turnbull D.M. mtDNA mutations and common neurodegenerative disorders. *Trends in Genetics* 2005; 21: 11: 583–586.
31. Coskun P., Wyrembak J., Schriener S. et al. A mitochondrial etiology of Alzheimer and Parkinson disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 5: 553–564.
32. Prince J., Jia S., Bâve U. et al. Mitochondrial enzyme deficiencies in Down's syndrome. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1994; 8: 3: 171–181.
33. Busciglio J., Pelsman A., Wong C. et al. Altered metabolism of the amyloid beta precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron* 2002; 33: 5: 677–688.
34. Roat E., Prada N., Ferraresi R. et al. Mitochondrial alterations and tendency to apoptosis in peripheral blood cells from children with Down syndrome. *FEBS Letters* 2007; 581: 3: 521–525.
35. Aburawi E.H., Souid A.K. Lymphocyte respiration in children with Trisomy 21. *BMC Pediatr* 2012; 12: 193. doi: 10.1186/1471-2431-12-193.
36. Druzhyina N., Nair R.G., LeDoux S.P., Wilson G.L. Defective repair of oxidative damage in mitochondrial DNA in Down's syndrome. *Mutat Res* 1998; 409: 2: 81–89.
37. Ordóñez-Munoz F.J., Rosety-Rodríguez M., Rosety-Rodríguez J.M., Rosety-Plaza M. Anthropometrical measurements as predictor of serum lipid profile in adolescents with Down syndrome. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 5: 691–694.
38. Adelekan T., Magge S., Shults J. et al. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics* 2012; 129: 6: e1382–1387.
39. Miles M.V., Patterson B.J., Chalfonte-Evans M.L. et al. Coenzyme Q10 (ubiquinol-10) supplementation improves oxidative imbalance in children with trisomy 21. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 6: 398–403.
40. Tiano L., Padella L., Carnevali P. et al. Coenzyme Q10 and oxidative imbalance in Down syndrome: biochemical and clinical aspects. *Biofactors* 2008; 32: 1-4: 161–167.
41. Ernster L., Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271: 195–204.
42. Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 6: 591–598.
43. Quinzii C.V., Hirano M., DiMauro S. CoQ10 deficiency diseases in adults. *Mitochondrion* 2007; 7: Suppl: 122–126.
44. Beyer R.E. The participation of coenzyme Q in free radical production and antioxidation. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 545–565.
45. Frei B., Kim M., Ames B.N. Ubiquinol-10 is an elective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 4879–4883.
46. Molyneux S.L., Yong J.M., Florkowski C.M. et al. Coenzyme Q10: is there a clinical role and a case for measurement? *Clin Biochem Rev* 2008; 29: 71–82.
47. Ishii N., Senoo-Matsuda N., Miyake K. et al. Coenzyme Q10 can prolong *C. elegans* lifespan by lowering oxidative stress. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 1: 41–46.
48. Littarru G.P., Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 2007; 37: 1: 31–37.
49. Lenaz G., D'Aurelio M., Merlo Pich M. et al. Mitochondrial bioenergetics in aging. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1459: 2–3: 397–404.
50. 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 vestrn perinatol i pediatr* 2012; 2: 77–83.)
51. Menke T., Niklowitz P., Schlüter B. et al. Plasma levels and redox status of coenzyme Q10 in infants and children. *Biofactors* 2004; 20: 173–181.
52. Thiel R., Fowkes S.W. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? *Med Hypotheses* 2005; 64: 3: 524–532.
53. Soler Marín A., Xandri Graupera J.M. Nutritional status of intellectual disabled persons with Down syndrome. *Nutr Hosp* 2011; 26: 5: 1059–1066.
54. Shichiri M., Yoshida Y., Ishida N. et al. 6-Tocopherol suppresses lipid peroxidation and behavioral and cognitive impairments in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 12: 1801–1811.
55. Lott I.T. Antioxidants in Down syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 5: 657–663.
56. Tiano L., Busciglio J. Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome: is there a role for coenzyme Q10? *Biofactors* 2011; 37: 5: 386–392.
57. Tiano L., Padella L., Santoro L. et al. Prolonged coenzyme Q10 treatment in Down syndrome patients: effect on DNA oxidation. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 3: 626.

Поступила 03.03.14

Целиакия и ассоциированные заболевания

И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Ф.С. Дзедисова

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва; Северо-Осетинская государственная академия, Владикавказ

Celiac disease and associated diseases

I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitrieva, F.S. Dzebisova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; North-Ossetian state Academy, Vladikavkaz

В соответствии с современным определением, предложенным Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, 2012), целиакию рассматривают как иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютеном и соответствующими проламинами у генетически предрасположенных лиц. Детальное изучение патогенеза глютеновой энтеропатии создало основу для исследования возможных причин частого сочетания целиакии с рядом аутоиммунных и эндокринологических заболеваний. В качестве возможных причин ассоциации рассматриваются наличие у пациентов общих генетических маркеров, перекрестная реакция образующихся при целиакии аутоантител и активированных Т-лимфоцитов с собственными антигенами организма, системное воздействие провоспалительных цитокинов. Несмотря на то что многие вопросы патофизиологии остаются предметом дискуссии, в настоящее время не вызывает сомнения, что пациенты, страдающие рядом заболеваний, формируют группу риска по развитию целиакии и нуждаются в тщательном наблюдении и обследовании для своевременной постановки диагноза и назначения безглютеновой диеты.

Ключевые слова: дети, целиакия, ассоциированные заболевания, HLA-гены, аутоантитела, протокол диагностики целиакии ESPGHAN 2012.

In accordance with the current definition proposed by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) in 2012, celiac disease is regarded as an immune-mediated systemic disease caused by gluten and respective prolamins in genetically predisposed people. Detailed studies of the pathogenesis of gluten enteropathy provided the basis for investigating the possible causes of the common concurrence of celiac disease with a number of autoimmune and endocrine diseases. The possible reasons for the association are considered to be common genetic markers in the patients, a cross reaction of the autoantibodies formed in celiac disease and activated T lymphocytes with the body's intrinsic antigens, as well as the systemic action of proinflammatory cytokines. Although many issues of pathophysiology remain a matter of debate, the fact that patients suffering from a number of diseases form a group at risk for celiac disease and require a careful follow-up and examination for timely diagnosis and use of gluten-free diet is currently beyond question.

Key words: children, celiac disease, associated diseases, HLA genes, autoantibodies, 2012 ESPGHAN celiac disease diagnosis protocol.

В соответствии с современным определением, предложенным Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, 2012), целиакию рассматривают как иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютеном и соответствующими проламинами у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся наличием разнообразных сочетаний глютенозависимых клинических проявлений, специфических антител, HLA DQ2 и DQ8 гаплотипов и энтеропатии [1].

Понимание целиакии не только как энтеропатии,

но как системной аутоиммунной патологии стало возможным на основании результатов многочисленных исследований, продемонстрировавших чрезвычайное разнообразие клинических проявлений глютеновой энтеропатии, доказавших ее ассоциацию с антигенами главного комплекса гистосовместимости, определивших роль аутоантител и эффекторных Т-лимфоцитов в патогенезе, а также подтвердивших частую ассоциацию целиакии с другими аутоиммунными заболеваниями. На настоящий момент установлено, что целиакия имеет четкую взаимосвязь с некоторыми неврологическими состояниями, аутоиммунными нарушениями эндокринной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем, а также рядом генетических синдромов. Так, к ассоциированным с целиакией заболеваниям относят следующие [2]:

заболевания эндокринной системы:

- сахарный диабет 1-го типа;
- аутоиммунные заболевания щитовидной железы;
- болезнь Аддисона;

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:44–49

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Дмитриева Юлия Андреевна — к.м.н., доц. той же каф.

123480 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Дзедисова Фатима Софлановна — к.м.н., асс. каф. Детских болезней № 1 Северо-Осетинской государственной медицинской академии

362019 Владикавказ, ул. Декабристов, д. 7

- нарушения репродуктивной функции.

Неврологические заболевания:

- мозжечковая атаксия;
- нейропатия;
- эпилепсия.

Заболевания сердечно-сосудистой системы:

- идиопатическая дилатационная кардиомиопатия;
- аутоиммунный миокардит.

Заболевания гепатобилиарной системы:

- первичный билиарный цирроз;
- аутоиммунный гепатит;
- аутоиммунный холангит.

Генетические синдромы:

- синдром Дауна;
- синдром Шерешевского — Тернера;
- синдром Шегрена.

Другие заболевания:

- ревматоидный артрит;
- болезнь Крона;
- язвенный колит;
- селективный дефицит IgA.

В течение более чем 30 лет исследователи отмечали частую ассоциацию целиакии с сахарным диабетом 1-го типа. Изучение распространенности глютенной энтеропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа стало возможным с внедрением в практику серологических тестов. В ходе скрининговых исследований, проведенных за последние 20 лет, установлено, что распространенность целиакии в данной группе пациентов варьирует от 0 до 16,4% и составляет в среднем 4% [3]. При регулярном проведении серологического исследования в большинстве случаев целиакия может быть диагностирована в течение года от дебюта сахарного диабета [4]. При этом у пациентов, серонегативных при первичном обследовании, не исключается появление характерных антител и развитие атрофической энтеропатии при последующем наблюдении [5].

Частота целиакии среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, по данным скрининговых исследований, составляет около 2—4%. В относительно недавно проведенном исследовании R. Valentino и соавт. продемонстрировали, что у 43% больных тиреоидитом Хашимото при морфологическом исследовании было выявлено увеличение количества $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в слизистой тонкой кишки, что соответствует 1-й степени энтеропатии, в соответствии с классификацией M. Marsh (повышение количества межэпителиальных лимфоцитов при сохранной ворсинчатой структуре слизистой) [6].

Имеются данные, указывающие на сочетание целиакии и болезни Аддисона [7]. В исследовании C. O'Leary и соавт. частота целиакии у этих пациентов составила 12,5% [8].

Механизмы ассоциации целиакии с указанными

заболеваниями продолжают изучаться до настоящего времени. В качестве одной из возможных причин рассматривают общность генетических маркеров.

В ходе многочисленных исследований доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (MCH II) HLA DR3 — DQ2 (DQ2.5 — DQA1*0501 — DQB1*0201 или DQ2.2 — DQA1*0201 — DQB1*0202) и HLA DR4 — DQ8 (DQA1*0301 — DQB1*0302), расположенными на 6p21 хромосоме. Гетеродимер DQ2 обнаруживается примерно у 90—95% больных, DQ8 — у оставшихся 5—10% [9]. В зависимости от количества и сочетания аллелей, представленных у конкретного больного, может варьировать риск возникновения и тяжесть клинических проявлений заболевания. Имеются данные, что наибольший риск развития тяжелых рефрактерных форм имеют DQ2 гомозиготы [10]. Роль молекул главного комплекса гистосовместимости в патогенезе целиакии обусловлена их участием в процессе презентации антигенов Т-клеткам. Для развития патологического процесса в слизистой оболочке тонкой кишки в ответ на употребление глютена пептиды глиаина должны быть представлены антигенпрезентирующими клетками с последующей активацией Т-лимфоцитов. При этом именно молекулы HLA DQ2 и HLA DQ8 обеспечивают процесс презентации [11].

Перед тем, как связаться с молекулами HLA на поверхности антигенпрезентирующих клеток, пептиды глиаина должны быть предварительно модифицированы в процессе абсорбции. Важную роль в модификации глиаина играет тканевая транслугаминаза-2, кальцийзависимый фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту в белковых молекулах. Под действием тканевой транслугаминазы пептиды глиаина трансформируются, что повышает их родство с соответствующим связывающим участком молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов. Активированные лимфоциты вырабатывают провоспалительные цитокины (IFN γ , TNF α , TNF β , IL10, IL1 β , TGF β), повреждающие слизистую оболочку кишечника, а также стимулируют В-клетки к продукции специфических антител как к глидину, так и к тканевой транслугаминазе и структурам слизистой оболочки тонкой кишки (кальретикулину, эндомизину), которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены при проведении серологического исследования.

Следует отметить, что HLA гены играют важную роль в развитии других аутоиммунных заболеваний и генетических синдромов (табл. 1). В частности, у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом при генетическом исследовании могут быть выявлены гаплотипы HLA DR3 — DQ2 и DR4 — DQ8,

характерные для целиакии. При этом, поскольку ближайшие родственники больных сахарным диабетом также часто несут аналогичные аллели, риск развития заболевания у них выше, чем в общей популяции [12]. Характерные гаплотипы HLA DR3 — DQ2 и DR4 — DQ8 выявлены у пациентов с болезнью Аддисона, синдромом Шегрена, аутоиммунным гепатитом [13].

Следует отметить, что гетеродимеры DQ2/DQ8 встречаются в популяции с частотой 30%, однако частота целиакии, в соответствии с современными эпидемиологическими исследованиями, составляет 1%. Принято считать, что HLA гены определяют риск развития заболевания лишь на 36—53% [14], являясь обязательным, но недостаточным компонентом в патогенезе. Поиск других возможных генетических факторов, ответственных за развитие болезни, продолжается до настоящего времени. Генетические исследования, проведенные в последние годы, позволили установить возможную связь развития целиакии с не HLA-генами, расположенными на хромосомах 5 (5q31—33), 2 (2q33), 19 (19p13), 4 (4q27) [15]. Аналогичные генетические маркеры часто выявляются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, инсулинзависимым сахарным диабетом, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, что также определяет возможные механизмы ассоциации целиакии с данными патологическими состояниями [15] (табл. 2).

Современные генетические исследования демонстрируют, что из 39 типичных не-HLA генов, определяемых у пациентов с целиакией, 64% могут быть

выявлены еще хотя бы при одном аутоиммунном заболевании. В значимом количестве генетические маркеры целиакии соответствуют генотипу при сахарном диабете (сочетание по 10 локусам), ревматоидном артрите (9 локусов), болезни Крона (17 локусов). Гены указанных локусов играют важную роль в осуществлении регуляции продукции цитокинов (TNF α , IFN γ , IL2, IL21, IL10), активации естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, а также в поддержании барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки [16].

Наличие общих генетических маркеров при целиакии и других аутоиммунных заболеваниях открывает новые возможности для разработки современных методов лечения. В частности, требует изучения эффективности антицитокиновой терапии целиакии (ингибиторы IL12/IL23, анти-ФНО¹), успешно используемой при таких заболеваниях, как болезнь Крона и ревматоидный артрит.

Другим возможным механизмом взаимосвязи целиакии с аутоиммунными заболеваниями может являться перекрестная реакция антител к тканевой транслугтаминазе (анти-ТТГ) и активированных Т-лимфоцитов с аутоантигенами организма. В частности, под действием тканевой транслугтаминазы может происходить деамидирование пептидов в структуре различных органов и тканей, что ведет к образованию неоантигенов и провоцирует развитие реакций иммунного ответа за пределами ки-

¹ Фактор некроза опухоли.

Таблица 1. Генетика ассоциированных с целиакией заболеваний [10]

Генотип	Заболевания
DQA1*0501 — DQB1*0201 (DQ 2.5)	Рассеянный склероз
DQA1*0201 — DQB1*0202 (DQ 2.2)	Системная красная волчанка Аутоиммунные заболевания щитовидной железы
DQA1*0301 — DQB1*0302 (DQ 8)	Сахарный диабет 1-го типа
DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*0408	Ревматоидный артрит
DRB1*1501, DRB1*1502, DRB1*0103	Болезнь Крона, язвенный колит

Таблица 2. Примеры не-HLA-генов при целиакии, связанных с развитием других аутоиммунных заболеваний [10]

Локус	Ген	Наличие при ассоциированных с целиакией заболеваниях
2q33.2	CTLA 4, ICOS	Ревматоидный артрит Сахарный диабет 1-го типа
2p16.1	REL, PUS10, PEX13, AHS2	Ревматоидный артрит Язвенный колит Болезнь Крона
3q25.33	IL12A, SCHIP1	Системный склероз
4q27	IL2, IL21, TENR, KIAA1109	Ревматоидный артрит Сахарный диабет

щечника [17]. Образующиеся иммунные комплексы анти-ТТГ с самим ферментом могут быть выявлены как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг, лимфатические узлы, почки, кожу. Имеются данные, что у беременных женщин анти-ТТГ способны проникать через плаценту и нарушать нормальное течение беременности, приводя к внутриутробной гибели плода или повторным выкидышам [18]. В патогенезе сахарного диабета у пациентов с целиакией определенную роль может играть связывание анти-ТТГ с трансклутаминой поджелудочной железы, участвующей в процессе секреции инсулина островковыми клетками [19].

Наконец, ряд авторов полагает, что в стимуляции аутоиммунных реакций при нелеченой целиакии важное значение может иметь повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки для пищевых и бактериальных антигенов [17].

С учетом доказанных общих патогенетических механизмов развития целиакии и ряда других аутоиммунных состояний одним из актуальных вопросов, обсуждаемых в настоящее время является эффект безглютеновой диеты в плане профилактики и терапии ассоциированных заболеваний. В исследовании французских авторов в 2008 г. была проведена ретроспективная оценка частоты возникновения аутоиммунных заболеваний у больных целиакией в зависимости от соблюдения ими строгой безглютеновой диеты [20]. Выявлено, что после установления диагноза целиакии аутоиммунные заболевания развились у 55 из 788 больных, при этом риск формирования аутоиммунной патологии в 10-летний срок после диагностики глютеновой энтеропатии был достоверно ($p=0,02$) ниже у пациентов, соблюдавших безглютеновую диеты ($6\pm 2\%$ против $15,6\pm 5,9\%$ соответственно). Общая частота аутоиммунных заболеваний составила 5,4 на 1000 пациентов в год в случае строгого соблюдения диеты по сравнению с 11,3 при ее нарушении ($p=0,002$).

В исследовании О. Saadah и соавт. (2004) продемонстрировано, что строгое соблюдение безглютеновой диеты способствует лучшему контролю за метаболическими параметрами при сахарном диабете и положительно влияет на показатели роста пациентов [21]. N. Abid и соавт. (2011) продемонстрировали, что среди детей с целиакией и сахарным диабетом меньшее количество пациентов имели эпизоды тяжелой гипогликемии на фоне терапии инсулином в случае строгой безглютеновой диеты [22].

Учитывая доказанную связь целиакии с рядом аутоиммунных заболеваний и возможный эффект безглютеновой диеты в плане профилактики их развития или облегчения течения, экспертами ESPGHAN предложен протокол диагностики целиакии у паци-

ентов группы риска при наличии ассоциированной патологии.

В соответствии с рекомендациями ESPGHAN, пациентам данной группы в отсутствие у них клинических проявлений, свойственных целиакии, целесообразно исходно провести генетическое исследование с определением маркеров HLA DQ2/DQ8. В случае выявления типичных аллелей пациенты должны быть обследованы на наличие антител к тканевой трансклутаминазе (анти-ТТГ-IgA) в сочетании с первичной оценкой уровня общего IgA в сыворотке. При отрицательных значениях анти-ТТГ-IgA и нормальном уровне общего IgA на момент обследования наличие целиакии маловероятно. Однако с учетом того, что заболевание может дебютировать позднее, серологическое исследование целесообразно повторять не реже, чем каждые 2—3 года. В случае исходно положительного результата серологического обследования и уровне анти-ТТГ-IgA более 3 норм необходим детальный сбор анамнеза с целью выявления у пациентов каких-либо признаков целиакии (гастроинтестинальных проявлений, дефицитных состояний и т.д.). При наличии соответствующих симптомов больной подлежит дальнейшему обследованию в соответствии с протоколом ESPGHAN 2012 для пациентов с симптомами заболевания (см. рисунок) [1].

В случае отсутствия каких-либо типичных для целиакии проявлений и уровне анти-ТТГ-IgA более 3 норм пациентам необходимо проведение эндоскопического исследования с забором 3—4 биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки для морфологического исследования. При выявлении уровня анти-ТТГ-IgA ниже 3 норм для исключения ложноположительных результатов исследования целесообразно определение антител к эндомизию (анти-ЕМА-IgA). В случае положительного титра анти-ЕМА пациенты должны быть направлены на эндоскопическое исследование с забором достаточного количества биоптатов для морфологического исследования (не менее 4 из нисходящей части двенадцатиперстной кишки + 1 из луковицы). При умеренно повышенном титре анти-ТТГ (менее 3 норм) и отрицательных результатах анти-ЕМА пациент подлежит наблюдению, находясь на обычной диете с контролем уровня анти-ТТГ каждые 3—6 мес до того, как уровень антител либо не придет в норму, либо превысит 3 нормы, что станет показанием для эндоскопического исследования [1].

Таким образом, особое внимание к пациентам с аутоиммунными и эндокринологическими заболеваниями и регулярное проведение скрининговых серологических исследований в группах риска будут способствовать своевременному выявлению целиакии, в том числе малосимптомных форм заболевания. Своевременное назначение безглютеновой диеты в таких случаях может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие

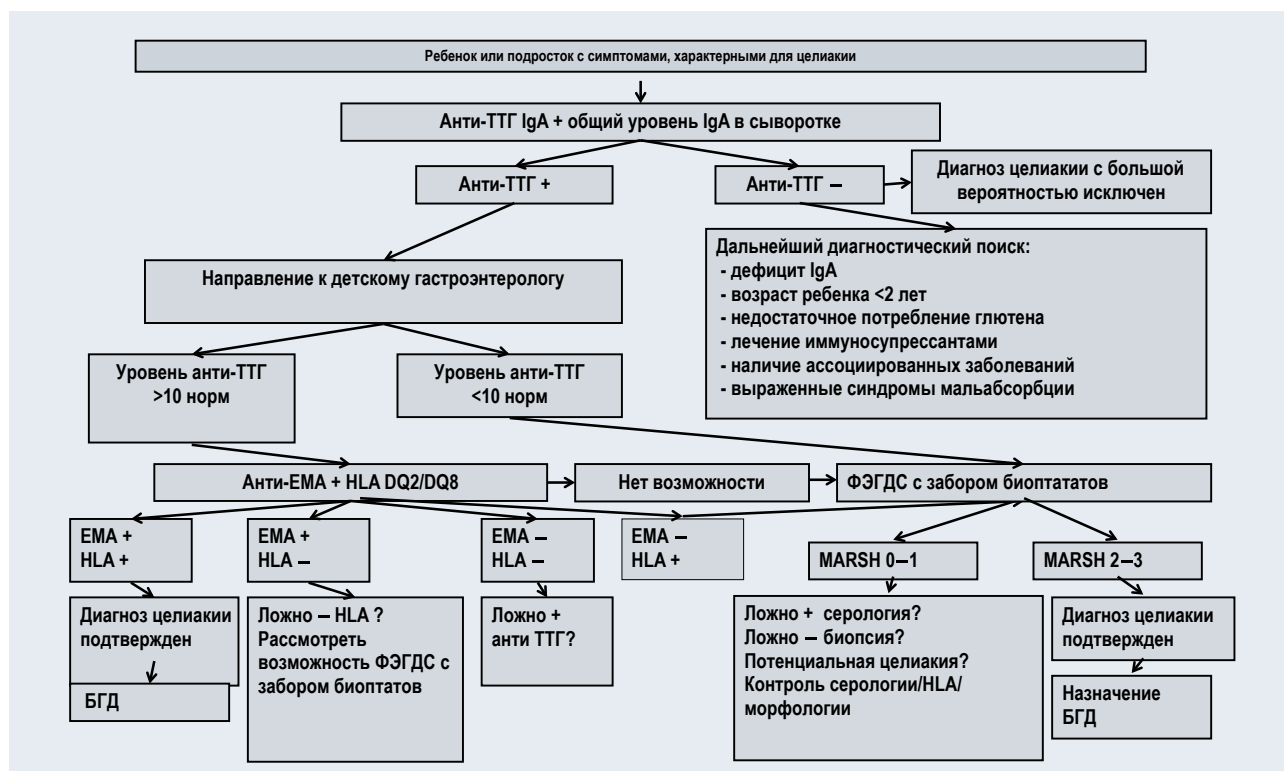


Рисунок. Алгоритм диагностики целиакии у детей и подростков с характерными симптомами заболевания.

Анти-ТТГ — антитела к тканевой трансглутаминазе; ЕМА — антитела к эндомизию; БГД — безглютеновая диета; ФЭГДС — фиброэзофагогастродуоденоскопия.

тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая Т-клеточную лимфому и другие виды злокаче-

ственных новообразований (аденокарцинома желудка и кишечника, сквамозный рак пищевода).

ЛИТЕРАТУРА

- European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPN 2012; 54: 136—160.
- Aledini A., Green P. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. Ann Intern Med 2005; 142: 289—298.
- Collin P., Kaukinen K., Välimäki M. et al. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. Endocrine Reviews 2002; 23: 4: 464—483.
- Saukkonen T., Savilahti E., Reijonen H. et al. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. Diabet Med 1996; 13: 464—470.
- Cacciari E., Bianchi F.B., Salardi S. et al. Late development of IgA antiendomycial antibodies and small intestinal mucosal atrophy after insulin dependent diabetes mellitus onset. Arch Dis Child 1997; 77: 465.
- Valentino R., Savastano S., Maglio M. et al. Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. Eur J Endocrinol 2002; 146: 479—483.
- Zelissen P.M.J., Bast E.J.E., Croughs R.J.M. Associated autoimmunity in Addison's disease. J Autoimmun 1995; 8: 121—130.
- O'Leary C., Walsh C.H., Wieneke P. et al. Celiac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. Q J Med 2002; 95: 79—82.
- Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease. Annu Rev Immunol 2000; 18: 53—81.
- Gutierrez-Achury J., Coutinho-Almeida R., Wijmenga C. Shared genetics in celiac disease and other immunemediated diseases. J Intern Med 2011; 269: 591—603.
- Sollid L.M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Nat Rev Immunol 2002; 2: 647—655.
- Williams A.J.K., Norcross A.J., Lock R.J. et al. The high prevalence of autoantibodies to tissue transglutaminase in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes is not associated with islet autoimmunity. Diabetes Care 2001; 24: 504—509.
- Dalton T.A., Bennett J.C. Autoimmune disease and the major histocompatibility complex: therapeutic implications. Am J Med 1992; 92: 183—188.
- Petronzelli F., Bonamico M., Ferrante P. et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. Ann Hum Genet 1997; 61: 307—317.
- Catassi C., Fasano A. Celiac disease. Current opinion in Gastroenterol 2008; 24: 687—691.
- Holopainen P., Mustalahti K., Uimari P. et al. Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity. Gut 2001; 48: 696—701.
- Collin P., Kaukinen K., Välimäki M. et al. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. Endocrine Reviews 2002; 23: 4: 464—483.

18. *Korponay-Szabo I.R.* Pathogenesis of celiac disease. Mat. Of CD-Medics Training Seminar «Coeliac disease a holistic approach». Malta 2009; 8—10.
19. *Gomis R., Sener A., Malaisse-Lagae F., Malaisse W.J.* Transglutaminase activity in pancreatic islets. *Biochim Biophys Acta* 1983; 760: 384—388.
20. *Cosnes J., Cellier C., Viola S. et al.* Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 7: 753—758.
21. *Saadah O.I., Zacharin M., O'Callaghan A. et al.* Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with celiac disease. *Arch Dis Child* 2004; 89: 871—876.
22. *Abid N., McGlone O., Cardwell C. et al.* Clinical and metabolic effects of gluten-free diet in children with type 1 diabetes and celiac disease. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 322—325.

Поступила 18.02.14

Предоперационное ведение младенцев с врожденными пороками сердца и пневмонией

Е.А. Дегтярева, Е.С. Павлова, Д.Ю. Овсянников

Детская инфекционная клиническая больница № 6, Москва; Российский университет дружбы народов, Москва

Preoperative management of babies with congenital heart disease and pneumonia

E.A. Degtyareva, E.S. Pavlova, D.Yu. Ovsyannikov

Children's Infectious Diseases Hospital Six, Moscow; Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Пневмония является наиболее частой интеркуррентной патологией у детей с врожденными пороками сердца в дооперационном периоде и причиной вынужденной отсрочки кардиохирургического вмешательства. В исследовании доказана возможность прогнозирования варианта течения пневмонии у младенцев с пороками сердца с целью выбора оптимального алгоритма диагностики и терапии для сокращения предоперационного периода.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, врожденный порок сердца, пневмония, факторы риска.

Pneumonia is the most common intercurrent disease in babies with congenital heart disease in the preoperative period and a reason for the forced delay of cardiac surgery. The investigation has proven that the course of pneumonia may be predicted in babies with heart defects to choose the optimal algorithm for diagnosis and treatment in order to reduce a preoperative period.

Key words: babies, infancy, congenital heart disease, pneumonia, risk factors.

В Российской Федерации врожденные пороки сердца составляют не менее 30% всех пороков развития [1] и становятся причиной 11% младенческих смертей и до 50% всех смертей, связанных с пороками развития [2]. Прогноз у младенцев с врожденными пороками сердца во многом определяется своевременностью кардиохирургического лечения [3–6]. Отсрочка операций часто обусловлена интеркуррентной заболеваемостью, преимущественно пневмонией, имеющей у младенцев с пороками сердца осложненное течение и высокий риск летального исхода [7, 8]. Ранее были установлены анамнестические факторы риска неблагоприятного течения пневмонии у младенцев, такие как отягощенный акушерский анамнез матери, недоношенность и тяжелое состояние ребенка при рождении, искусственная вентиляция легких в анамнезе, внутриутробная инфекция, антибактериальная терапия в течение 3 мес, предшествующих госпитализации, позднее (более 3 дней с момента заболевания) поступление в стационар, а также ряд сопутствующих заболеваний. Врожденные пороки сердца признаны наиболее значимым модифициру-

ющим фактором неблагоприятного течения и исхода пневмонии [8].

Целью исследования явился комплексный анализ риска тяжелого, осложненного течения и летального исхода пневмонии при врожденном пороке сердца в зависимости от неблагоприятных анамнестических факторов, анатомо-морфологических характеристик порока, степени миокардиальной дисфункции, легочной гипертензии и артериальной гипоксемии, вида инфильтративных изменений в легких, выраженности системной воспалительной реакции.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период 2008–2010 гг. на базе Детской инфекционной клинической больницы № 6 Москвы обследованы 100 младенцев с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Дети были направлены с диагнозом «пневмония», возраст детей составлял от 3 сут до 24 мес (средний возраст $5,924 \pm 0,68$ мес, $sd=6,1$). Мальчиков было 54%, девочек — 46%. Основная часть (65%) детей была направлена из кардиохирургических клиник Москвы в связи с обнаружением очаговых изменений на рентгенограмме органов грудной клетки, что послужило причиной отказа в хирургическом лечении порока сердца.

Верификация диагноза пневмонии проводилась на основании критериев «Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» [9] и Национальной программы Российского респираторного общества «Внебольничная пневмония у детей»

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:50–56

Адрес для корреспонденции: Дегтярева Елена Александровна — д.м.н., проф., гл. врач Детской инфекционной клинической больницы № 6 Москвы

Павлова Евгения Станиславовна — зав. отделением дневного стационара той же больницы

125438 Москва, 3-й Лихачевский пер., д. 2Б

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д.м.н., зав. каф. педиатрии Российского университета дружбы народов

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

[10], т.е. клинико-анамнестических данных, результатов рентгенографии органов грудной клетки, лабораторных параметров. В результате уточнения диагноза были выделены основная, 1-я группа, включавшая 79 (79%) детей с подтвержденной в ходе обследования пневмонией, и 2-я группа — 21 (21%) ребенок, у которых диагноз «пневмония» был исключен. В основной группе выделены три возрастные подгруппы: новорожденные дети ($n=13$) в возрасте 0—28 дней (средний возраст $5\pm 1,12$ сут), дети первого года жизни ($n=53$) в возрасте 1—12 мес (средний возраст $4,71\pm 0,44$ мес), дети второго года жизни ($n=13$) в возрасте 13—24 мес (средний возраст $16,87\pm 1,19$ мес). Совокупная тяжесть течения, наличие осложнений, летальный исход пневмонии служили «конечными точками» в последующем анализе в соответствии с принципами доказательной медицины.

Комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование младенцев с врожденным пороком сердца и пневмонией (1-я группа) включало сбор и оценку анамнеза, осмотры педиатра, детского кардиолога, пульмонолога, невролога. Анализировалась совокупность модифицирующих факторов риска неблагоприятного течения и исхода заболевания. Учитывались неблагоприятный анамнез; гемодинамические факторы, включая гипervолемию малого круга кровообращения, легочную гипертензию, артериальную гипоксемию; рентгенологические характеристики вида инфильтративных изменений (интерстициальная инфильтрация; альвеолярная инфильтрация и ее морфологические формы); значимая сопутствующая патология (бронхолегочная дисплазия, генетический синдром, множественные пороки развития, гипотрофия 2—3-й степени, тяжелое перинатальное поражение ЦНС).

Всем детям проводилось кардиологическое обследование с оценкой ЭКГ-признаков гипертрофии и перегрузок отделов сердца, ST—T изменений; изучением эхокардиографических морфологических характеристик порока сердца, легочной гипертензии, насосной и сократительной функции миокарда.

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась в прямой и, по показаниям, в боковой проекции. В случаях диссоциации клинико-лабораторных и рентгенологических данных, а также при подозрении на хронические обструктивные заболевания легких, врожденные аномалии развития бронхолегочной системы [8, 11, 12] проводилась высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки с использованием методики отдельных срезов с последующим определением плотности легочной ткани по шкале Хаунсфилда (НУ).

Учитывая ранее установленную иммунную недостаточность у детей с врожденными пороками сердца [7], оценка клинико-лабораторных признаков системного воспалительного ответа (SIRS — systemic

inflammatory response syndrome-критерии) осуществлялась в соответствии с рекомендациями международных согласительных конференций. Уровень артериальной гипоксемии определялся по данным транскутанного мониторирования SpO_2 , кислотно-основного соотношения (SpO_2 , pO_2). Проводился биохимический анализ маркеров миокардиального повреждения — лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ЛДГ 1,2, креатинфосфокиназы (КФК) и КФК-МВ, тропонина I и миокардиальной дисфункции — предсердного натрийуретического пептида и мозгового натрийуретического пептида. Для уточнения вероятной этиологии пневмонии методом гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) использовали серологическое обследование с определением специфических антител классов М, G к *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*; микроорганизмам семейства *Clamidiaceae* — *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*; *P. carinii* (jurovici), цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1—2-го типа и бактериологическое исследование трахеобронхиального отделяемого.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica 8.0» (StatSoft, США, Windows XP). Вычислялись средняя арифметическая (M), ошибка средней (m), стандартное отклонение (sd) при нормальном распределении количественных признаков, медиана (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ) — в случае неизвестного/отличного от нормального распределения признака. Применяли непараметрические критерии Манна—Уитни для выборок с неизвестным/ненормальным распределением, а также критерий χ^2 при известном числе степеней свободы при анализе категориальных и качественных переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пневмония была исключена у 21 пациента (2-я группа) с очаговыми рентгенографическими изменениями и отсутствием соответствующих клинико-лабораторных критериев: лихорадки $>38^\circ\text{C}$ в течение 3 сут и более, кашля с мокротой, физикальных симптомов пневмонии, лейкоцитоза ($>15\cdot 10^9/\text{л}$) и/или полиморфно-ядерных нейтрофилов $>10\%$. У 5 пациентов с септальными дефектами на фоне коррекции недостаточности кровообращения на 3-и сутки была зарегистрирована отчетливая положительная динамика рентгенологических изменений, что позволило исключить воспалительную инфильтрацию и расценить их как гипervолемические. У 16 (16%) пациентов диагноз был уточнен с помощью высокоразрешающей компьютерной томографии [11—14], которая во всех случаях позволила установить генез очаговых изменений (табл. 1, 2).

В 1-й (основной) группе с врожденными пороками сердца и подтвержденным диагнозом пневмонии

Таблица 1. Частота регистрации рентгенологических признаков по данным обзорной рентгенографии (РГ) и высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) органов грудной клетки ($n=16$)

Признак	Число больных с изменениями на РГ	Число больных с изменениями на ВРКТ
Альвеолярная инфильтрация	7	1
Фокусы снижения пневматизации	16	1
Ателектазы	2	12
Фокусы повышения прозрачности	4	4
Лентообразные уплотнения	1	1
Частичное заполнение альвеол жидкостным субстратом («матовое стекло»)	0	9
Утолщение стенок бронхов	4	6
Бронхоэктазы	0	3
Повышение соотношения сегментарная артерия/бронх более 1	0	9
Интерстициальная инфильтрация	11	2
Утолщение междолькового интерстиция	0	9
Обеднение сосудистого рисунка на периферии	5	5
Расширение и деформация сосудов	1	4
Расширение сосудистого пучка	8	8
Выпот	0	0

Таблица 2. Уточненный диагноз в стационаре ($n=100$)

Диагноз	Число детей	
	абс.	%
Диагноз пневмонии подтвержден (1-я группа)	79	79
Диагноз пневмонии не подтвержден (2-я группа)	21	21
В том числе:		
обструктивный бронхит	10	10
гиперволемиа малого круга кровообращения и отсутствие острого инфекционного заболевания	6	6
врожденная аномалия развития легких	3	3
бронхолегочная дисплазия	1	1
облитерирующий бронхиолит	1	1

из 79 младенцев в возрасте от 0 до 24 мес (средний возраст $5,924 \pm 0,677$ мес.) мальчиков было 39, девочек — 40. Длительность заболевания пневмонией на момент поступления составила $5,79 \pm 0,997$ сут, при этом минимальный срок заболевания 1 сут (19 детей, или около $1/4$ основной группы), максимальный — 60 дней (1 ребенок). Позднее 3 сут от начала заболевания поступили 48 (61%*) младенцев основной группы, большинство детей — 71 (90%) ребенок были иногородними, из кардиохирургических клиник был направлен 51 (65%) пациент.

«Бледные» пороки сердца были диагностированы у 58 (73%) младенцев, «цианотические» — у 21

* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей <100.

(27%); гиперволемиа малого круга кровообращения наблюдалась у 69 (87%) детей. Легочная гипертензия диагностировалась эхокардиографически при систолическом артериальном давлении >36 мм рт.ст. у 42 (53%) детей [15]. У подавляющего большинства пациентов отмечалась недостаточность кровообращения (НК): НК 2А степени — у 27 (34%), НК 2Б степени — у 37 (47%), НК 3-й степени — у 6 (7,6%). Наличие выраженной дыхательной недостаточности (ДН II—III) у большинства (67%) детей основной группы объяснялось как гемодинамическими нарушениями, так и тяжестью пневмонии. Физикальные изменения в легких в виде локального ослабления дыхания у 35 (44,3%) пациентов и локальной крепитации у 40 (50,6%) не являлись достоверными кри-

териями пневмонии, что согласуется с рекомендациями Российского респираторного общества [10]. Тяжелая пневмония была диагностирована у 49 (62%) детей 1-й группы, среднетяжелая — у 30. У 60 (76%) детей пневмония была неосложненной. Осложнения пневмонии были выявлены у 19 младенцев. Согласно рекомендациям ведущих специалистов [9, 16, 17], к ним были отнесены: плеврит (у 3 детей), полостные образования (у 3), инфекционно-токсический шок (у 13), сепсис (у 13). Случаи пневмоторакса не были зарегистрированы.

Рентгенологически у большинства (82%) пациентов была подтверждена альвеолярная инфильтрация в виде очаговых изменений у 23 (29%) детей, очагово-сливных — у 24 (30%) и сегментарных — у 16 (20%). Долевое поражение наблюдалось у 2 (2,5%) детей.

В отличие от большинства исследователей, наблюдавших отсутствие воспалительных изменений гемограммы у детей с врожденными пороками сердца, наши лабораторные данные у детей основной группы подтвердили наличие системной воспалительной реакции в большинстве случаев, при этом лейкоцитоз регистрировался у 35 (44%), в том числе у 27 — более $15 \cdot 10^9/\text{л}$ и у 8 — более $25 \cdot 10^9/\text{л}$; нейтрофилез — у 41 (52%) и повышение нейтрофильного индекса ($>0,2$) — у 11 (14%). Отсутствие повышения содержания С-реактивного белка у большинства (81%) пациентов основной группы совпадает с мнением о недостоверности данного критерия для диагноза пневмонии [15]. Современная лабораторная диагностика позволяет установить этиологический диагноз не более чем в 20–50% случаев, при этом особенности клинко-рентгенологической картины не могут считаться «адекватно отражающими этиологию заболевания» [15]. В нашем исследовании данные серологического обследования позволили установить вероятную смешанную вирусно-бактериальную этиологию пневмонии у $1/3$ пациентов основной группы (табл. 3). Данные бактериологического обследования ротоглотки, проведенные по показаниям у 29 пациентов, выявили значимые биоценологические нарушения у большинства (66%) обследованных: *Kl.*

pneumonia была обнаружена у 10 (34,5%); *Ps. aeruginosa* — у 4 (13,8%), ассоциация *Kl. pneumonia* с *Candida albicans* — у 3 (10,3%) и *Ps. aeruginosa* с *C. albicans* — у 2 (6,9%).

В результате проведенного лечения большинство (65%) детей были переведены в кардиохирургические клиники. Причинами летального исхода у 15 пациентов стали: сепсис у детей с генетическими синдромами — у 5, острый респираторный дистресс-синдром у 4, полиорганная недостаточность — у 4 и тяжелое перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза — у 2.

Анализ факторов риска тяжелого течения показал статистически значимую связь принятых совокупных критериев тяжести пневмонии у младенцев с врожденными пороками сердца с низкой оценкой по шкале Апгар ($p=0,012$) и необходимостью проведения реанимационных мероприятий при рождении ($p=0,021$), т. е. с документированной тяжестью состояния при рождении; с возрастной группой 1–12 мес ($p=0,012$), т. е. с периодом физиологической иммунной недостаточности, усугубленной наличием порока сердца [9]; наличием сопутствующей патологии в виде бронхолегочной дисплазии ($p=0,008$) и тяжелого перинатального поражения ЦНС ($p=0,017$). Такие предполагаемые факторы риска, как отягощенный акушерский анамнез матери ($p=0,277$), факт внутриутробной инфекции ($p=0,429$), недоношенность ($p=0,794$), повторные поступления в стационар ($p=0,929$), проведенные за 3 мес до настоящей госпитализации курсы антибактериальной терапии ($p=0,194$), наличие генетического синдрома ($p=0,645$) и множественных пороков развития ($p=0,0934$), не имели статистической значимости, т. е. не являлись факторами, однозначно определяющими прогноз тяжелого течения. Наиболее значимым гемодинамическим фактором тяжелого течения пневмонии у младенцев с врожденным пороком сердца оказалось наличие ($p=0,041$) и степень ($p=0,048$) легочной гипертензии (рис. 1). Тяжесть пневмонии не зависела от вида порока сердца по критерию «бледные» и «цианотические» ($p=0,270$), от рентге-

Таблица 3. Результаты серологического обследования ($n=40$)

Возбудитель	IgM	Количество детей		IgG	Количество детей	
		абс.	%		абс.	%
<i>M. pneumoniae</i>	>20	1	2,5	>20	2	5
<i>M. hominis</i>	$>1:800$	0	—	$>1:200$	2	5
<i>C. pneumoniae</i>	$\geq 1:50$	1	2,5	$\geq 1:50$	14	35
<i>C. trachomatis</i>	$\geq 1:50$	1	2,5	$\geq 1:50$	2	5
<i>P. jirovecii</i>	$>1:200$	1	2,5	$>1:100$	3	7,5
Вирус простого герпеса 1–2	$>1,1$	0	—	$>1,1$	8	20
Цитомегаловирус	>10	0	—	>10	7	17,5

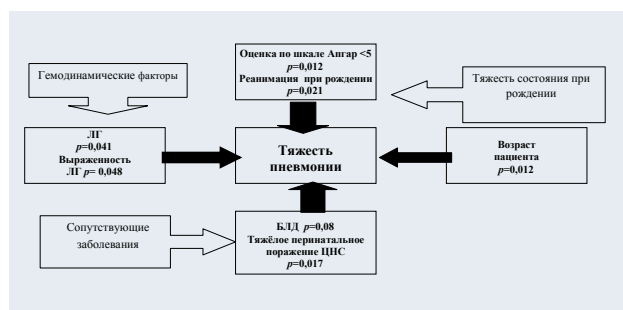


Рис. 1. Факторы риска тяжелого течения пневмонии.

ЛГ — легочная гипертензия, БЛД — бронхолегочная дисплазия.

нологических характеристик вида инфильтрации ($p=0,776$) и морфологической формы альвеолярной инфильтрации ($p=0,186$), вопреки существующим представлениям.

При анализе факторов риска осложненного течения установлено значение недоношенности ребенка ($p=0,021$), сохранялось значение возрастной группы от 1 до 12 мес ($p=0,016$), факта наличия ($p=0,0041$) и степени легочной гипертензии ($p=0,002$), роли сопутствующей патологии в виде бронхолегочной дисплазии ($p=0,012$). Отмечено увеличение числа анамнестических факторов риска ante- и постнатального инфицирования, в том числе внутриутробных инфекций ($p=0,007$) и предшествующих курсов антибактериальной терапии ($p=0,005$). Одинаковая частота осложнений наблюдалась при альвеолярной и интерстициальной инфильтрации ($p=0,521$), однако риск осложнений статистически значимо увеличивался в зависимости от морфологической формы инфильтрации, характеризующей сегментарный или долевой ($p=0,031$) объем поражения (рис. 2).



Рис. 2. Факторы риска осложненного течения пневмонии.

Здесь и на рис. 3: ЛГ — легочная гипертензия; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВУИ — внутриутробные инфекции; АБ — антибиотики.

В случаях летального исхода нарастала концентрация факторов риска. Статистически значимыми были позднее, более 3 сут от начала заболевания, поступление в стационар ($p=0,01$), сохранялась роль рентгенологически установленной морфологической формы пневмонии ($p=0,007$), высокая статистическая значимость легочной гипертензии ($p=0,006$) и ее тяжести ($p=0,000$), отмечено увеличение тяжести и числа нозологических форм сопутствующей патологии в виде генетического синдрома ($p=0,050$), бронхолегочной дисплазии ($p=0,005$), тяжелого перинатального поражения ЦНС ($p=0,019$). Статистической значимости



Рис. 3. Факторы риска летального исхода.

различий в группах «бледных» и «цианотических» пороков сердца получено не было (рис.3).

По результатам биохимического скрининга была установлена гиперферментемия КФК МВ, преимущественно у новорожденных детей, что в отсутствие повышения содержания тропонина является свидетельством сочетанного перинатального гипоксического и инфекционно-токсического миокардиального повреждения. У детей от 1 до 12 мес жизни с доказанной нами наиболее высокой частотой тяжелых и осложненных форм пневмонии определялись высокие показатели трансаминаз (аланин-, аспартатамиотрансферазы), ЛДГ, ЛДГ-1,2, КФК, КФК МВ, что при неизменном уровне тропонина являлось отражением тяжести инфекционного процесса и некоронарогенного инфекционно-токсического повреждения миокарда. Значимое превышение референтных значений аспартатамиотрансферазы ($p=0,037$), ЛДГ ($p=0,000$), КФК ($p=0,02$) и фракции КФК МВ ($p=0,031$) в случаях летального исхода пневмонии у младенцев с врожденными пороками сердца являлось, по-видимому, следствием сочетанного влияния гемодинамических нарушений, обусловленных пороком, и инфекционно-токсического повреждения миокарда, что может рассматриваться в качестве предикторов неблагоприятного исхода.

У детей с лабораторными признаками инфекционно-токсического повреждения миокарда в процессе госпитализации была отмечена положительная динамика исходных ЭКГ-изменений. Депрессия ST в пределах 2 мм, инверсия зубца T, вторичное удлинение интервала Q—T (в пределах +0,05) ликвидировались при разрешении пневмонии на фоне терапии, включавшей метаболическую кардиоцитопroteкцию. Это позволило использовать ЭКГ-мониторинг в качестве дополнительного критерия тяжести инфекционно-токсического повреждения миокарда.

При оценке уровня натрийуретических пептидов [18] у младенцев с гиперволемическими пороками сердца более высокая концентрация мозгового натрийуретического пептида выявлена у пациентов с умеренной и высокой степенью легочной гипертензии при систолическом давлении в легочной артерии более 51 мм рт.ст. ($p<0,05$), в то время как у пациентов с легкой легочной гипертензией при систоличе-

Таблица 4. Уровень натрийуретических пептидов при различной степени легочной гипертензии

Параметр	СДЛА 36—50 мм рт.ст.		СДЛА >51 мм.рт.ст.		p (U-test Манна—Уитни)
	Me [LQ; UQ]	min — max	Me [LQ; UQ]	min — max	
BNP, фмоль/мл	758 [519;1136]	376—1136	1789 [1324;2389]	1267—2583	0,020922*
ANP, пкг/мл	236 [230;260]	230—260	223 [213;243]	210—258	0,157300

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; BNP — мозговой натрийуретический пептид; ANP — предсердный натрийуретический пептид.

ском давлении в легочной артерии менее 50 мм рт.ст. этот маркер имел низкое диагностическое значение ($p < 0,05$). С учетом сохранности насосной функции миокарда у всех пациентов (фракция выброса левого желудочка >56%) это подтверждает информативность данного параметра для оценки степени легочной гипертензии, на что указывали единичные публикации. Зависимости уровня предсердного натрийуретического пептида от степени легочной гипертензии не было (табл. 4).

Выявление групп риска неблагоприятного течения и исхода пневмонии позволило определить тактику терапии у пациентов основной группы. Все младенцы с врожденными пороками сердца и подтвержденной пневмонией «группы риска осложненного течения» пневмонии получили эмпирическую стартовую сочетанную антибактериальную терапию в дозах, обеспечивающих «бактерицидный» сывороточный уровень по дескалационному принципу.

Показаниями к коррекции терапии являлось отсутствие положительной динамики на 4-е сутки лечения, данные серологического или бактериального обследования. Подавляющее большинство (96%) детей получили инфузионную терапию в режиме нормогидратации из расчета физиологической потребности в жидкости, объема дефицита жидкости на момент назначения инфузионной терапии, дополнительно объема текущих патологических потерь. С учетом наличия дыхательной и сердечной недостаточности объем инфузионной терапии составлял $1/2$ физиологической потребности при общем объеме вводимой жидкости не более $2/3$ от физиологической потребности. При клинико-лабораторном подтверждении миокардиального повреждения детям основной группы назначали курс цитопротекторной терапии в виде креатинфосфата (неотон) в дозе 250—500 мг/сут детям до 1 года и 1—2 г/сут детям второго года жизни, парентеральных сукцинатов (реамберин в дозе 10 мл/кг, цитофлавин в дозе 0,2—0,5 мл/кг в сутки), в остальных случаях использовали карнитин, К-Mg аспарагинат. В большинстве (68%) наблюдений использовались иммуностропные средства с преимущественным воздействием на макрофагальное звено. При сопутствующих генетических синдромах и в случаях осложненного течения пневмонии с иммунозащитительной целью применялись внутривенные иммуноглобулины в курсовой дозе 0,5—1 г/кг, в случаях

сепсиса использовалась стандартная терапия пентаглобином (15 мл/кг за 72 ч). При отсутствии выраженных признаков синдрома воспалительной реакции применялись препараты индукторы интерферона в возрастных дозировках. Принятая тактика диагностики и терапии позволила снизить сроки госпитализации младенцев с врожденными пороками сердца и пневмонией с $24,1 \pm 4,9$ до $18,5 \pm 3,7$ дня и в ранние сроки клинико-рентгенологического разрешения пневмонии перевести большинство (65%) пациентов в кардиохирургические стационары.

ВЫВОДЫ

1. Группой риска неблагоприятного течения и исхода пневмонии при врожденных пороках сердца являются младенцы с высокой концентрацией неблагоприятных анамнестических и гемодинамических факторов при сегментарном или долевым объеме поражения легочной ткани в сочетании со значимой сопутствующей патологией, такой как бронхолегочная дисплазия, тяжелое поражение ЦНС, синдромальные заболевания.

2. При отсутствии клинико-лабораторных критериев пневмонии и системного воспалительного ответа у младенцев с врожденными пороками сердца установлена высокая диагностическая информативность высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки для исключения очагово-инфильтративных изменений в легких на фоне гиперволемии малого круга кровообращения.

3. Использование биохимического скрининга показателей миокардиального повреждения и определение мозгового натрийуретического пептида в качестве маркера тяжести миокардиальной дисфункции и легочной гипертензии у младенцев с пневмонией на фоне врожденного порока сердца позволяет стратифицировать риск неблагоприятного течения и исхода, оценивать эффективность терапии.

4. Патогенетически обоснованная комплексная терапия, включающая лечение недостаточности кровообращения, этиотропную антибактериальную, цитопротекторную и иммунокорректирующую терапию позволяет оптимизировать предоперационное ведение младенцев с пневмонией на фоне врожденного порока сердца, снижая сроки подготовки к кардиохирургическим вмешательствам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия-2010. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2010; 191. (Bokeriya L.A., Gudkova R. G. Cardiovascular surgery-2010. Diseases and congenital anomalies of circulatory system. Moscow: Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences 2010; 191.)
2. Осокина Г.Г., Абдулатипова И.В., Корсунский А.А. Структура заболеваемости и смертности у детей первого года жизни. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. Под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. М: Медпрактика 2002; 146—160. (Osokina G.G., Abdulatipova I.V., Korsunsky A.A. Structure of incidence and mortality at children of the first year of life. Physiology and pathology of the cardiovascular system in children of the first year. M.A. Shkolnikova, L.A. Kravtsova (eds). Moscow: Medpraktika 2002; 146—160.)
3. Forrester M.B., Merz R.D. Descriptive epidemiology of selected congenital heart defects, Hawaii, 1986—1999. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 415—424.
4. Ким А.И., Бокерия Л.А., Подзолков В.П. и др. Сердечно-сосудистые заболевания у новорожденных: кардиологические и хирургические проблемы. *Вестн РАМН* 2003; 12: 77—80. (Kim A.I., Bokeriya L.A., Podzolkov V.P. et al. Cardiovascular diseases at newborns: cardiologial and surgical problems. *Vestn RAMN* 2003; 12: 77—80.)
5. Ильин В.Н. Неотложная коррекция дефектов межжелудочковой перегородки у детей первых месяцев жизни. *Вестн РАМН* 2005; 4: 9—15. (Ilyin V.N. Urgent correction of Ventricular septal defects in children the first months of life. *Vestn RAMN* 2005; 4: 9—15.)
6. Бокерия Л.А., Бершвили Д.О. Паллиативные операции как средство неотложной помощи новорожденным с врожденными пороками сердца и сосудов. *Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН* 2008; 6. (Bokeriya L.A., Berishvili D. O. Palliative surgery as means of the urgent help to the newborn with congenital heart diseases and vessels. *Byulleten' NTS SSKH im. A.N. Bakuleva RAMN* 2008; 6: 1—4.)
7. Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г., Кантемирова М.Г. и др. Часть I. Иммунологическая недостаточность в детской кардиологии и кардиохирургии. Принципы и этапы иммунореабилитации. Методические рекомендации. М 2005; 19. (Degtyareva E.A., Kuzmenko L.G., Kantemirova M.G. et al. Part I. Immunological insufficiency in children's cardiology and a heart surgery. Principles and stages immunorehabilitation. Methodical recommendations. Moscow 2005; 19.)
8. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. Под ред. Г.А. Самсыгиной. М 2006; 224—228. (Respiratory tract infections in infants. G.A. Samsygina (ed). Moscow 2006; 224—228.)
9. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М 2009; 18. (Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases at children. Moscow 2009; 18.)
10. Внебольничная пневмония у детей. Программа Российского респираторного общества и Федерации педиатров СНГ 2011 г. М 2011; 17. (Community-acquired pneumonia in children. Programme of the Russian respiratory society and Pediatric Federation. Moscow 2011; 17.)
11. Павлова Е.С., Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю. и др. Оптимизация алгоритма обследования младенцев с врожденными пороками сердца и пневмонией в предоперационном периоде. Мат. VII Всероссийского семинара памяти проф. Н.А. Белоконов «Детская кардиология в аспекте междисциплинарных связей». Уфа 2011; 70. (Pavlova E.S., Degtyaryov E.A., Ovsyannikov D. Y. et al. Algorithm optimization a survey of infants with congenital heart disease and pneumonia in the preoperative period. Mat. of the VII All-Russian seminar in memory of Prof. N.A. Belokon Pediatric Cardiology in the aspect of interdisciplinary connections. Ufa 2011; 70.)
12. Овсянников Д.Ю., Павлова Е.С., Дегтярева Е.А. и др. Информативность метода высокоразрешающей компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очаговых рентгенологических изменений у детей с врожденными пороками сердца. VII Всеросс Конгресс «Детская кардиология 2012». М 2012; 283—284. (Ovsyannikov D. Y., Pavlova E.S., Degtyaryov E.A. et al. Informational content of a method of a high-allowing computer tomography in differential diagnostics of focal radiological changes at children with congenital heart diseases. VII All-Russian Congress "Children's cardiology 2012". Moscow 2012; 283—284.)
13. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *CHEST* 2009; 126: 1.
14. Генне Н.А., Розинова Н.Н., Волков И.К. и др. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М: PPO 2009; 18. (Geppe N.A., Rozinova N. N., Volkov I.K. et al. Working classification of the main clinical forms of bronkholyogochny diseases at children. Moscow: RRO 2009; 18.)
15. BSN Guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002; 57: 1: 24.
16. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М 2010; 106. (Chuchalin A.G. Sinopalnikov A.I. Kozlov P.C. and др. Community-acquired pneumonia at adults: practical recommendations about diagnostics, treatment and prevention. The Grant for doctors. Moscow 2010; 106.)
17. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. Ст-Петербург: Дialekt 2008; 296. (Kozlov V. K. Sepsis: Etiology and immunopathogenesis, conception of modern immunotherapy. St-Peterburg: Dialekt 2008; 296.)
18. Дегтярева Е.А., Павлова Е.С., Рытченкова А.Е. Диагностическая значимость натрийуретических пептидов у младенцев с врожденными пороками сердца и пневмонией. VII Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2012». М 2012; 19—20. (Degtyareva E. A., Pavlova E.S., Rytchenkova A.E. Diagnostic significance of natriuretic peptide in infants with congenital heart disease and pneumonia. VII All-Russia Congress on Pediatric Cardiology 2012. Moscow 2012; 19—20.)

Поступила 16.05.13

Функциональная характеристика почек недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией

Н.Ф. Панахова, С.Ш. Гасанов, А.А. Ахундова, С.М. Алескерова, А.А. Полухова

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Functional characterization of the kidneys of preterm infants born to mothers with preeclampsia

N.F. Panakhova, S.Sh. Gasanov, A.A. Akhundova, S.M. Aleskerova, A.A. Polukhova

Azerbaijan Medical University, Baku

Цель исследования: выявление особенностей функциональных нарушений почек у новорожденных, родившихся преждевременно у матерей с преэклампсией. Обследованы 48 недоношенных новорожденных, среди которых 15 младенцев, родившихся у матерей с преэклампсией (основная группа), 13 новорожденных от матерей с отягощенным течением беременности без развития преэклампсии (группа сравнения). Группу контроля составили 20 условно-здоровых недоношенных детей. Для выявления функционального состояния тубулярного аппарата почек в 1—3-и и 7—10-е сутки жизни в моче определяли следующие показатели: молекулу повреждения почек (KIM-1) и липокалин-2 (NGAL). Для оценки работы гломерулярного аппарата вычисляли скорость клубочковой фильтрации. Установлено, что новорожденные основной группы характеризуются высокими значениями маркеров поражения тубулярного аппарата с первых дней жизни, сохраняющимися до 7—10-х суток жизни и достоверно отличающимися от показателей контрольной группы и группы сравнения ($p < 0,05$). Скорость клубочковой фильтрации, отражающая возможности клубочкового аппарата почек у новорожденных от матерей с преэклампсией, была ниже, чем у новорожденных контрольной группы, но не отличалась от показателей группы сравнения с тенденцией к нормализации к концу раннего неонатального периода. Таким образом, поражение гломерулярного аппарата имело кратковременный характер и нормализовалось на фоне проводимой терапии, в то время как высокое содержание в моче KIM-1 и липокалина-2 с первых дней постнатального периода, сохранявшееся до 10-х суток жизни, указывает на стойкость поражения тубулярного аппарата почек новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

Ключевые слова: новорожденные, преэклампсия у матери, функциональное состояние почек, молекула повреждения почек (KIM-1), липокалин-2 (NGAL).

The aim of the study was to identify kidney dysfunction in infants born prematurely to mothers with preeclampsia. Forty-eight preterm infants, including 15 babies born to mothers with preeclampsia (a study group), 13 neonates whose mothers had complicated pregnancy without preeclampsia (a comparison group), and 15 apparently healthy infants (a control group) were examined. To evaluate renal tubular function, the indicators, namely: kidney injury molecule-1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL) were determined on 1—3 and 7—10 days of their life. Glomerular filtration rate was estimated to assess the performance of the glomerular apparatus. The study group was found to have the high values of tubular injury markers on 1 to 7—10 days of life, which significantly differed from those in the control and comparison groups ($p < 0,05$). The glomerular filtration rate reflecting the capacity of the glomerular apparatus in the infants born to preeclamptic mothers was lower than that in the control group, but similar to that in the comparison group with a tendency towards normalization by the end of the early neonatal period. Thus, glomerular injury was short-term and abolished during adequate therapy whereas the high urinary levels of KIM-1 and NGAL from the first to 10th days of life confirm persistent tubular injury in the infants born to preeclamptic mothers.

Key words: newborn infants, preeclamptic mothers, renal function, kidney injury molecule (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL).

Одна из основных проблем антенатального периода — преэклампсия, сопровождающаяся перфузионно-диффузионной недостаточностью плаценты с развитием внутриутробной гипоксии плода [1, 2].

Важнейшим критерием осложненного течения преэклампсии является полиорганность поражения, т.е. вовлечение в патологический процесс всех органов и систем плода и новорожденного [2]. В литературе имеются отдельные данные, свидетельствующие о прямой связи тяжести гипоксии с поражением почек [3—5]. Установлено, что редукция регионарного кровотока при гипоксии приводит к снижению ренальной перфузии, что на фоне незрелости почечной ткани плода к моменту рождения предопределяет развитие гипоксической нефропатии у новорожденных [6]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано неблагоприятное влияние преэклампсии

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:57–62

Адрес для корреспонденции: Панахова Нушаба Фархад кызы — к.м.н., асс. каф. неонатологии Азербайджанского медицинского университета

Гасанов Сафихан Шамиль оглы — д.м.н., проф., зав. той же каф.

Ахундова Афэг Ариф кызы — ст. лаборант той же каф.

Алескерова Саадат Магомед кызы — к.м.н., доц. той же каф.

Полухова Айнура Али кызы — к.м.н., доц. той же каф.

AZ 1022 Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, д. 23

псии матери на ренальные функции новорожденного [7, 8].

В настоящее время наиболее современными и перспективными ранними неинвазивными маркерами гипоксически-ишемического поражения почек являются молекула повреждения почек (Kindney injury molecule-1, KIM-1) и липокалин-2 (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) [9]. KIM-1 представляет собой поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, не содержится в почках здоровых людей и животных. Указанный белок активируется сильнее прочих белков при повреждении клеток почек и преимущественно локализован в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев [10]. После повреждения ткани почек в эпителии канальцев начинает активно накапливаться KIM-1. Данное вещество воздействует на сохранившие жизнеспособность эпителиальные клетки и превращает их в фагоциты, способные поглощать погибшие клетки и их частицы. Ускоряя, таким образом, процесс очищения ткани почек от омертвевших клеток, KIM-1 повышает процесс восстановления структуры и функции почечной ткани [11]. Увеличение выделения KIM-1 с мочой более специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов.

Липокалин-2 является маркером острого повреждения почек. В зависимости от конкретной ситуации он оказывает ренопротективное действие, стимулируя нефрониндуцирующую активность, а также имеет проапоптозную активность. В зависимости от различных патологических состояний указанный белок экспрессируется и секретируется большим количеством различных клеток, находящихся в состоянии стресса. При остром повреждении почек происходит быстрый и массовый синтез липокалина-2 в восходящем колоне петли Генле и в собирательных трубках. Именно такой, «ренальный» липокалин и составляет наибольшую фракцию этого белка в моче [12, 13].

Цель исследования: выявить особенности функциональных нарушений почек у новорожденных, родившихся преждевременно у матерей с преэклампсией.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 48 недоношенных новорожденных различного гестационного возраста. Из них 28 новорожденных, родившихся у матерей с отягощенным течением беременности и родов, были разделены на основную группу и группу сравнения. Основную группу составили 15 новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась

преэклампсией, в группу сравнения вошли 13 новорожденных от матерей без преэклампсии во время настоящей беременности. Критериями исключения явились: гестационный возраст менее 32 нед, врожденные пороки развития, в том числе мочевыделительной системы, манифестные формы внутриутробных инфекций и гнойно-септические заболевания.

Контрольную группу составили 20 маловесных новорожденных с относительно благоприятным течением ante- и интранатального периодов.

Тяжесть преэклампсии у беременных оценивали по шкале Goecke в модификации Г.М. Савельевой [14]. У 14 из 15 женщин выявлена преэклампсия средней тяжести, у 1 — тяжелой степени. При комплексной оценке состояния новорожденного использовали анализ данных кардиотокографии (КТГ) плода. У матерей новорожденных как основной, так и группы сравнения данные КТГ свидетельствовали о наличии хронической гипоксии плода. Оценка ниже 5 баллов статистически достоверно преобладала в основной группе по отношению к группе сравнения ($n=5$ против $n=2$; $p<0,05$).

Для исследования фильтрационной способности гломерулярного аппарата новорожденных вычисляли почасовую диурез, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной формуле Шварца:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Длина тела (см)}}{\text{Креатинин сыворотки крови (ммоль/л)}} \times 0,33.$$

Определение уровня креатинина в сыворотке крови в динамике неонатального периода проводили на анализаторе FLEXORE (Нидерланды) кинетическим методом по Яффе без предварительной депротеинизации.

Для оценки степени тяжести поражения канальцевого аппарата почек методом иммуноферментного анализа в моче определяли уровень мочевого липокалина-2 и KIM-1. Выявление маркеров проводилось в два этапа: в 1–3-и на 7–10-е сутки жизни. Липокалин-2 определяли с использованием набора реактивов компании «RayBiotech, Inc.» (США), а уровень KIM-1 — с использованием набора реактивов компании Argutus Medical, BioAssay works. Мочу собирали в мочеприемники разового использования. С целью удаления клеточных элементов полученный материал центрифугировали. Образцы мочи хранили при температуре -70°C .

Эхографию головного мозга и доплерографическое исследование кровотока в почечной артерии выполняли на ультразвуковом диагностическом аппарате «Medison Sonosex 6» с датчиками с частотой 5 и 7,5 МГц.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием непараметрических (Манна—Уитни) методов. Резко различающиеся цифры устранялись с использованием теста Fischer.

Для оценки корреляций непараметрических данных применяли коэффициенты корреляции Спирмена. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных выявлено, что наряду с патологическим течением настоящей беременности женщины как основной, так и группы сравнения страдали различными соматическими заболеваниями. При этом экстрагенитальная патология превалировала в основной группе (40%* — в основной, 30,77% — в группе сравнения), а отягощенный акушерский анамнез достоверно чаще отмечался у матерей новорожденных группы сравнения (38,46% против 20% в основной группе; $p < 0,05$). Угроза прерывания беременности (26,67% в основной, 23,07% в группе сравнения) и анемия легкой степени во время настоящей беременности (33,33 и 30,77% соответственно) с одинаковой частотой встречались в обеих группах. Шесть из 15 новорожденных основной группы и 4 из 13 — в группе сравнения извлекались методом оперативного родоразрешения.

Задержка внутриутробного развития в 2 раза чаще ($p < 0,05$) встречалась у младенцев основной группы (табл. 1). Анализ состояния новорожденных при рождении показал, что средняя оценка по шкале Апгар

* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество обследованных меньше 100.

у младенцев основной группы соответствовала состоянию средней асфиксии, а в группе сравнения — легкой асфиксии. Однако разница это не являлась статистически достоверной.

Высокая частота ($p < 0,05$) приступов апноэ в основной группе отразилась на длительности респираторной поддержки ($p < 0,05$). Статистически достоверная разница выявлена также в отношении частоты перивентрикулярной лейкомаляции ($p < 0,05$), в то время как частота внутричерепных кровоизлияний не имела достоверных различий в двух группах. Продолжительность симптома «белого пятна», отражающего гипоперфузию периферических органов, в том числе и почек, а также средние значения индекса резистентности в почечной артерии новорожденных основной группы имели более высокие значения (различия недостоверны). В то же время глухость сердечных тонов и среднее систолическое давление ниже 40 мм рт.ст. превалировали в основной группе ($p < 0,05$).

Хроническая внутриутробная гипоксия, которой были подвержены младенцы как основной, так и группы сравнения, негативно отразилась на состоянии почечного кровотока, о чем свидетельствуют высокий индекс резистентности в почечной артерии и снижение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Хотя в основной и группе сравнения эти показатели не имели достоверных различий, значительное снижение почасового диуреза в основной группе клинически сопровождалось высокой частотой отека

Таблица 1. Характеристика новорожденных исследуемых групп

Данные	Контрольная группа, $n=20$	Основная группа, $n=15$	Группа сравнения, $n=13$
Гестационный возраст, нед	34,6 (33—36)	33,9 (32—36)	34,4 (32—36)
Масса тела, г	2120 (1690—2355)	1795 (1450—2200)	1950 (1500—2340)
ЗВУР, абс. (%)	2 (13,3)	9 (60)***	6 (46,5)
Оценка по шкале Апгар, баллы:			
на 1-й минуте жизни	6,3 (5—7)	4,8 (4—7)	5,7 (5—7)
на 5-й минуте жизни	6,9 (6—8)	5,6 (5—7)	6,7 (6—7)
Приступы апноэ, абс. (%)	0	6 (40)**	2 (15,38)
Респираторная терапия более 5 дней, абс. (%)	0	3 (20)**	1 (7,69)
Отеки, абс. (%)	1 (6,67)	7 (46,67)***	3 (23,08)
САД <40 мм рт.ст., абс. (%)	0	5 (33,33)**	2 (15,38)
Глухость сердечных тонов, абс. (%)	0	5 (33,33)**	2 (15,38)
ИР в почечной артерии	0,68 (0,57—0,72)	0,82* (0,74—0,87)	0,78* (0,73—0,84)
ВЧК, абс. (%)	0	10 (73,33)	8 (61,53)
ПВЛ, абс. (%)	0	4 (26,6)**	1 (7,69)

Примечание. ЗВУР — задержка внутриутробного развития; САД — систолическое артериальное давление; ИР — индекс резистентности; ВЧК — внутричерепные кровоизлияния; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция. Результаты выражены средними величинами (в скобках — предел колебаний), а также как n (%). Различия статистически значимы при $p < 0,05$. * $p < 0,05$ — по отношению к контрольной группе; ** $p < 0,05$ — по отношению к группе сравнения.

синдрома ($p<0,05$). Нормализация скорости клубочковой фильтрации в динамике неонатального периода на фоне адекватной терапии свидетельствует о преренальном характере этих изменений. Уровень креатинина в основной и группе сравнения был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$), однако его концентрация в крови редко превышала 100 мкмоль/л (табл. 2). Это можно объяснить тем, что в наше исследование были вовлечены новорожденные с низкой массой тела, в том числе с задержкой внутриутробного развития, а уровень креатинина в крови определяется не только ренальными функциями, но также зависит от мышечной массы организма.

Известно, что именно в канальцах происходит огромная часть энергозависимых процессов секреции и реабсорбции, что делает их особенно чувствительными к недостатку кислорода. Для оценки состояния канальцевого эпителия мы определяли в моче новорожденных уровень КiМ-1 и липокалина-2.

Исследование уровня КiМ-1 выявило достоверное его повышение в основной и группе сравнения с первых дней жизни (рис. 1). Однако к 7–10-м суткам жизни концентрация данного маркера у новорожденных группы сравнения имела тенденцию к снижению, в основной же группе его уровень продолжал оставаться на высоких значениях и достоверно отличался от показателей контрольной группы и группы сравнения ($p<0,05$).

Как представлено на рис. 2, уровень липокалина-2 у новорожденных группы сравнения не отличался от значений контрольной группы ($p>0,05$). Тогда как у новорожденных от матерей с преэклампсией концентрация этого маркера достоверно превышала таковую в контрольной группе и группе сравнения ($p<0,05$).

Высокие значения этих маркеров у новорожденных основной группы с первых дней жизни, по-видимому, были обусловлены как тяжестью хронической внутриутробной гипоксии, развивающейся на фоне преэклампсии, так и кардиореспираторными нарушениями, поддерживающими гипоксию почечной ткани. Е. Н. Байбарина и соавт. [15] утверждает, что среди новорожденных, находящихся

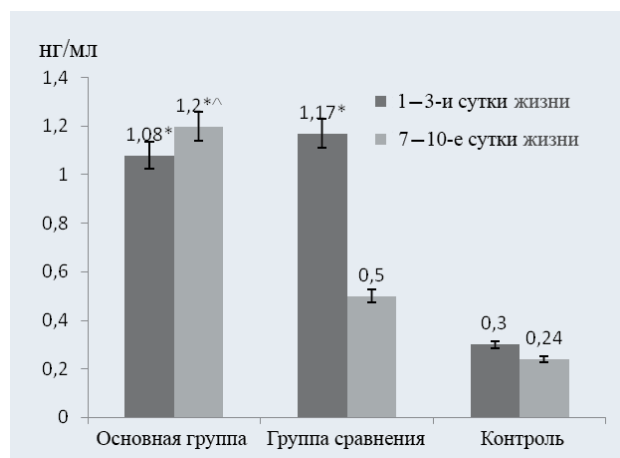


Рис. 1. Уровень КiМ-1 в моче у детей исследуемых групп.

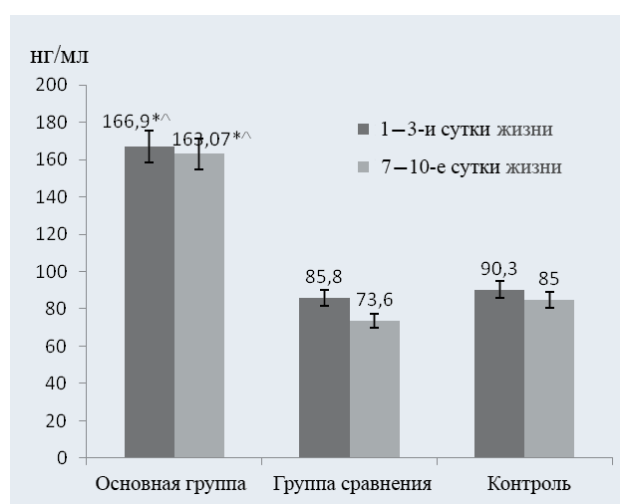


Рис. 2. Уровень липокалина в моче у детей исследуемых групп.

в критическом состоянии, обусловленном дыхательными нарушениями, ишемическая нефропатия встречается у 95,6%. G. Genc и соавт. [16] также в своих исследованиях обнаружили высокий уровень КiМ-1 у новорожденных с острым почечным повреждением, сопровождающимся респираторными расстройствами.

При проведении корреляционного анализа мы не обнаружили статистически значимой зависимости

Таблица 2. Показатели функции почек у новорожденных исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		Группа сравнения	
Креатинин, мкмоль/л	43 (32–57)	32 (21–42)	78,7* (54–100)	64* (40–82)	87,11* (56–110)	68* (42–92)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	20,34 (16,8–26,2)	22 (17,5–28,1)	15,83 (9,93–22,83)	19,21 (13,5–27,3)	14,67 (9,17–22,3)	20,12 (14,8–26,9)
Диурез, мл/кг/ч	3,34 (0,8–4,78)	4,78 (1,7–7,34)	1,97*** (0,9–4,96)	3,34 (1,6–6,34)	3,13 (0,9–7,8)	4,76 (2,1–7,54)

Примечание. Результаты выражены средними величинами (в скобках — предел колебаний). Различия статистически значимы при $p<0,05$. * $p<0,05$ — по отношению к контрольной группе; ** $p<0,05$ — по отношению к группе сравнения.

между уровнем почасового диуреза и скоростью клубочковой фильтрации у новорожденных как основной, так и группы сравнения. Это, вероятно, обусловлено тем, что количество выделяемой мочи определяется не только состоянием клубочкового аппарата, но и реабсорбционными возможностями почек. Положительная достоверная зависимость выявлена между показателями КІМ-1 и липокалина-2 в основной группе ($r=+0,62$; $p<0,05$), что указывает на стойкость поражения тубулярного аппарата. Несмотря на существующее мнение о том, что канальцевый аппарат почек новорожденных лучше защищен от повреждающего действия гипоксии и фактически только фильтрацией отвечает на любые изменения гемодинамики и гипоксию [17], наши исследования выявили значительную уязвимость канальцевого эпителия, что совпадает с утверждениями Е.М. Козловой о превалировании канальцевых нарушений, приводящих к снижению фильтрации лишь в конечной стадии на фоне некроза тубулярного эпителия [18].

Таким образом, преэклампсия и сопутствующая ей перинатальная гипоксия не оставляют интактными почки недоношенных новорожденных детей, что сопровождается одновременным вовлечением в патологический процесс гломерулярного и канальцевого аппарата.

При этом в отличие от клубочковой фильтрации поражение канальцевого эпителия имеет более пролонгированный характер. По-видимому, меньшая зрелость при рождении и более интенсивный характер развития в раннем постнатальном периоде способствуют большей подверженности канальцевого эпителия гипоксии.

ВЫВОДЫ

1. У новорожденных от матерей с преэклампсией поражение гломерулярного аппарата, проявляющееся снижением скорости клубочковой фильтрации, отеком синдромом и повышением концентрации креатинина, имеет кратковременный характер и нормализуется на фоне проводимой терапии.

2. Высокий уровень в моче КІМ-1 и липокалина-2 с первых дней постнатального периода, сохраняющийся до 10-х суток жизни, указывает на стойкость поражения тубулярного аппарата новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

Авторы статьи выражают благодарность Фонду развития науки при президенте Азербайджанской Республики за помощь в приобретении реактивов для проведения данного научного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Торчинов А. М., Цахилова С. Г., Сарахова Д. Х., Джонбобоева Г.Н. Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения (обзор литературы). Пробл репрод 2010; 3: 87—91. (Torchinov A.M., Tsahilova S.G., Sarahova D.H., Djonboboeva G.N. Relevance of a preeclampsia (hestoz) in modern obstetrics. Problems and decisions (literature review). Probl reprod 2010; 3: 87—91.)
2. Devarjan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 2006; 17: 6: e 1503—1520.
3. Игнатко И.В., Демидович Е.О. Принципы терапии плацентарной недостаточности для коррекции нарушений ренальной гемодинамики плода. Вopr гинекол акуш и перинатол 2007; 6: 25—31. (Ignatko I. V., Demidovich E. O. Principles of placental insufficiency therapy for correction of renal's hemodynamic disorders of a fetus. Vopr гинекол акуш i perinatol 2007; 6: 25—31.)
4. Наточин Ю.В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии. Клин нефрол 2011; 4: 4—9. (Natochin Ju. V. Kidney's development and problems of pediatric nephrology. Klin nefrol 2011; 4: 4—9.)
5. Шункина Г.Л. Роль биохимических исследований в оценке повреждений функций почек новорожденных после перенесенной гипоксии. Современные технологии в медицине 2010; 4: 65—68. (Shunkina G. L. Role of biochemical researches in an assessment of kidneys function damages of newborns exposed hypoxia. Sovremennye tekhnologii v meditsine 2010; 4: 65—68.)
6. Чугунова О.А., Макулова А.И., Лифшиц В.И. и др. Диагностика и лечение почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Педиатрия 2007; 6: 40—45. (Chugunova O.A., Makulova A.I., Lifshic V.I. et al. Diagnostics and treatment of kidney insufficiency with newborns and children of the first months of life. Pediatriya 2007; 6: 40—45.)
7. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. Педиатрия 2007; 86: 6: 6—13. (Ignatova M. S. Actual problems of children's age nephrology at the beginning of XXI century. Pediatriya 2007; 86: 6: 6—13.)
8. Bolat F., Comert S., Bolat G. et al. Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. World J Pediatr 2013; 9: 4: 323—329.
9. Askenazi D.J., Ambalavanan N., Goldstein S.L. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? Pediatr Nephrol 2009; 24: e 265—274.
10. Vaidya V.S., Ramirez V., Ichimura T. et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 290: 2: e 517—529.
11. Takaharu I., Asseldonk E., Humphreys B.D. et al. Kidney injury molecule—1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. J Clin Invest 2008; 118: 5: e 1657—1668.
12. Haase M., Devarayan P., Haase-Fielitz A. et al. The outcome of neutrophil gelatinase associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury a multicenter pooled analysis of prospective studies. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 17: e 1752—1756.
13. Шафранская К.С., Капталан В.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Возможности диагностики острого повреждения почек с использованием липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в кардиологии. Сибирский медицинский журнал 2011;

- 4: 15—19. (Shafranskaja K.S., Kashtalap V.V., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. Possibilities of diagnostics of acute kidney injury using lipocalin , neutrophil gelatinase-associated (NGAL) in cardiology. Sibirskij meditsinskij zhurnal 2011; 4: e 15—19.)
14. *Скрябина В.В., Сандакова Е.А., Касатова Е.Ю., Гилева С.А.* Поздние гестозы: Прогнозирование, диагностика, оценка тяжести, принципы ведения больных. Методические рекомендации. Пермь: ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера 2008; 38. (Skrabina V.V., Sandakova E.A., Kasatova E. Ju., Gileva S. Preeclampsia: Prognosis, diagnostics, assessment of severity, principles of treatment patients. Methodical recommendations. Perm: PSMA of a name of acad. E.A. Wagner's 2008; 38.)
15. *Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Буркова А.С. и др.* Применение диуретиков при критических состояниях у новорожденных под контролем доплерографии почек. Педиатрия 1997; 3: 23—25. (Bajbarina E.N., Antonov A.G., Burkova A.S. et al. Application of diuretics at critical conditions with newborns under the control of kidneys dopplerography. Pediatriya 1997; 3: 23—25.)
16. *Genc G., Ozkaya O., Avcı B. et al.* Kidney injury molecule-1 as a promising biomarker for acute kidney injury in premature babies. Am J Perinatol 2013; 30: 245—252.
17. *Шабалов Н.П.* Неонатология. В 2-х томах. Том II. М: МЕД-пресс-информ 2004; 640. (Shabalov N. P. Neonatologiya. In 2 volumes. Volume II. Moscow: Medical press inform 2004; 640.)
18. *Козлова Е.М.* Канальцевые нарушения при ОПН у новорожденных. Мат. II Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». М 2002; 124. (Kozlova E.M. Tubular disorders at AKI in newborns. Mat. of II Russian Congress "Modern methods of diagnostics and treatment in children's nephrology and urology". Moscow 2002; 124.)

Поступила 24.10.13

Статистическое моделирование системы «мать—дитя» новорожденных с церебральной ишемией

А.В. Филоненко, А.В. Голенков

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары

Statistical modeling of the mother-baby system in newborn infants with cerebral ischemia

A.V. Filonenko, A.V. Golenkov

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary

Статистическая модель позволила рассмотреть влияние конкретных психоэмоциональных и личностных материнских факторов на новорожденного с церебральной ишемией и разработать методику предупреждения негативных последствий послеродовой депрессии в системе мать—дитя.

Ключевые слова: новорожденный, система «мать—дитя», родильница, факторный анализ.

The statistical model could consider the influence of specific maternal psychoemotional and personality factors on a newborn with cerebral ischemia and develop a procedure to prevent negative consequences of postpartum depression in the mother-baby system.

Key words: newborn infants, mother-baby system, puerpera, factor analysis.

Совместное пребывание матери и ребенка обуславливает физиологические и поведенческие преимущества пары мать — дитя. Ценность грудного вскармливания как для матери, так и для новорожденного несомненна. Однако до 80% родильниц и при грудном вскармливании находятся в состоянии послеродовой депрессии различной степени тяжести, негативно сказывающейся на состоянии новорожденного, на взаимоотношениях матери и ребенка [1]. Остается невыясненным, какую факторную нагрузку оказывает мать, страдающая послеродовой депрессией, на новорожденного.

Целью исследования явилось факторное моделирование пары мать — дитя (родильницы с послеродовой депрессией и новорожденного с церебральной ишемией) и оценка факторных нагрузок в периоде новорожденности при стандартном лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 200 пар матерей и детей с перинатальной энцефалопатией в начале

позднего неонатального периода и 63 диады по завершении курса стандартной терапии в конце периода новорожденности. Исходный возраст детей составил $10,3 \pm 1,0$ день, масса тела 3568—3358 г, мальчиков было 106, девочек — 94. В конце курсовой терапии возраст детей — $27,2 \pm 0,4$ дня, масса тела 3795—3678 г, мальчиков 37, девочек 36. Все новорожденные дети идентичны по возрасту, полу, сроку гестации, клиническим синдромам, матери были идентичны по течению беременности, возрасту ($26,2 \pm 0,7$ года), количеству родов, осложнениям.

Проведена оценка физического развития, клиническое обследование с оценкой реоэнцефалограмм, кардиоинтервалограмм новорожденных; психологическое тестирование родильниц с определением уровней невротизации и психопатизации, тревожности, депрессии, электрокожной проводимости в паре. Статистическая обработка проведена параметрическими методами. Для выявления признаков, влияющих на изменение зависимых переменных, использован факторный анализ главных компонент с квадримакс вращением при уровне значимости $p < 0,01$ с помощью пакета программ StatSoft Statistika 5,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Программа факторного анализа преобразовала 74 исходных исследуемых параметра в 8 факторов, обуславливающих 70,2% дисперсии единой системы мать — дитя. Первый фактор с собственным

© А.В. Филоненко, А.В. Голенков, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:63–65

Адрес для корреспонденции: Филоненко Александр Валентинович — к.м.н., доц. каф. педиатрии медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова
Голенков Андрей Васильевич — д.м.н., проф., зав. каф. психиатрии и медицинской психологии того же учреждения

428015 Чувашская республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

значением 4,1 отмечен самыми высокими нагрузками на переменные, связанные с показателями функционирования автономной нервной системы новорожденного, и объясняет 17,0% суммарной дисперсии. Второй фактор связан с показателями состояния центральных конфликтов внутриличностного плана родильницы (12,5%, собственное значение 3,0). Третья факторная нагрузка (10,8%, собственное значение 2,6) представлена показателями психоэмоционального состояния женщины — невротических проявлений, депрессии, реактивной и личностной тревожности. Четвертая (8,7%; 2,1) — состоянием церебральной гемодинамики новорожденного. Пятая и шестая — электрокожной проводимостью (6,1%; 1,5) и акцентуацией характера матери (5,7%; 1,4). Седьмая — показателем нервной регуляции вегетативного гомеостаза новорожденного (4,7%; 1,1). Восьмая — материнской тревогой, способствующей выработке компенсации (4,6%; 1,1). Материнская часть составляет 56,6% общего кумулятивного факторного веса нагрузок, принятого за 100%.

По окончании стандартного лечения 8 факторов обуславливают 76,1% дисперсии показателей диады мать — дитя. Это — регуляция автономной нервной системы новорожденного (17,5%, собственное значение 4,2), материнская тревога (14,1%; 3,4), состояние электрокожной проводимости в паре (11,3%; 2,7), мозговой кровотока новорожденного (8,4%; 2,0), внутриличностный конфликт матери (7,4%; 1,8), активность автономной нервной системы новорожденного (6,5%; 1,6), психоэмоциональное состояние матери (5,8%; 1,4) и характерологические (5,2%; 1,2) особенности матери. При этом доля материнского участия составляет немногим менее половины (43,5%) кумулятивного веса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее весомая факторная нагрузка в период новорожденности приходится на показатели функционирования автономной нервной системы у детей с церебральной ишемией, которая реализуется гипертоническим вариантом реактивности, высокой болевой чувствительностью, нарушениями сна, выраженным беспокойством [2]. Вегетативно-висцеральные нарушения и уменьшение мозгового кровотока относятся к ведущим звеньям патогенеза церебральной ишемии ребенка. Сниженный региональный мозговой кровоток — доминирующий фактор, определяю-

щий уровень повреждения тканей в незрелом мозге. Тем не менее в обеих моделях диады состояние церебральной гемодинамики новорожденного отнесено на четвертую позицию.

Оказывается, в системе мать — дитя не менее значимыми являются материнские параметры, формирующие второй и третий факторы, суммарный вес которых превышает первый фактор на 5,5%. Высокие уровни проявлений личностного конфликта женщины с измененной компенсацией, вегетативным дисбалансом адренергической направленности, отсутствие стрессоустойчивости, выраженные послеродовая депрессия, реактивная и личностная тревожность представляют собой факторы, предопределяющие отставание в физическом развитии, дефицит безусловно-рефлекторной сферы орального автоматизма, подавление иммунологической реактивности, низкий индекс здоровья и возрастание заболеваемости в грудном возрасте [3]. Коррекция пятого фактора — электрокожной проводимости матери, обладающей дискриминантной способностью в паре и находящейся в тесной корреляционной зависимости с аналогичной системой новорожденного, влечет за собой позитивную динамику потенциала ребенка, его нервно-мышечной проводимости и возможность персонализированного подхода к терапии [4]. В течение позднего неонатального периода фиксируется динамика нагрузки и веса каждого фактора. На первом месте стоит уже регуляция функционирования автономной нервной системы новорожденного. Однако материнское участие в формировании функциональных систем новорожденного сохраняется. Вторым фактором, по-прежнему, материнский. Это тревога, с восьмой позиции сместившаяся на вторую, являющаяся показателем внутриличностного конфликта женщины, который отражает важность отклонений в высшей нервной деятельности родильницы [5].

Таким образом, материнская послеродовая депрессия является фактором, формирующим состояние функциональных систем ребенка. Математически обоснована необходимость материнского участия в коррекции состояния новорожденного. Выявлен значительный вес факторных нагрузок материнской послеродовой депрессии на новорожденного с церебральной ишемией. Раннее своевременное преодоление внутриличностного конфликта и нормализация психоэмоционального состояния матери представляются одним из звеньев восстановления здоровья новорожденного наряду с коррекцией вегетативного гомеостаза и мозговой гемодинамики ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филоненко А.В., Голенков А.В. Ранние соматические последствия послеродовой депрессии родильницы у новорожденного при грудном вскармливании. *Вопр дет диетол* 2012; 3: 31—38. (Filonenko A.V., Golenkov A.V. Early somatic outcomes of post-partum depression for a breast-fed newborn child. *Vopr det diyetol* 2012; 3: 31—38.)
2. Филоненко А.В. Вегетативные дисфункции новорожденных с перинатальным поражением нервной системы в ранний восстановительный период и рефлексотерапия. *Вестн восстановительной мед* 2009; 3: 81—84. (Filonenko A.V. Vegetative disfunctions in the newborns with perinatal damage of the nervous system at the early reconvalescent period and reflexotherapy. *Vestn vosstanovitelnoy med* 2009; 3: 81—84.)
3. Филоненко А.В. Физическое развитие новорожденных с перинатальным поражением нервной системы в ранний восстановительный период и рефлексотерапия. *Казан мед журн* 2009; 6: 812—817. (Filonenko A.V. Effects of reflexotherapy on the physical development of newborn infants with perinatal nervous system lesions at early recovery period. *Kazan med zhurn* 2009; 6: 812—817.)
4. Филоненко А.В., Гартфельдер Д.В. Дискриминантные функции электрокожной проводимости пары мать — новорожденный при иглорефлексотерапии. *Традиционная медицина* 2013; 2: 20—24. (Filonenko A.V., Hartfelder D.V. Discriminant functions of electrocutaneous conductivity in mother-newborn pair at acupuncture. *Traditsionnaya meditsina* 2013; 2: 20—24.)
5. Филоненко А.В., Голенков А.В. Цветовые предпочтения родильниц с послеродовой депрессией. *Традиционная медицина* 2011; 4: 35—43. (Filonenko A.V., Golenkov A.V. Color preferences of puerperae with postpartum depression. *Traditsionnaya meditsina* 2011; 4: 35—43.)

Поступила 03.09.13

Сопоставление результатов фетальной и постнатальной эхокардиографии

А.А. Соколов, Г.И. Марцинкевич

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск

Comparison of fetal and postnatal echocardiography results

A.A. Sokolov, G.I. Martsinkevich

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Tomsk

На основании анализа результатов 394 фетальных эхокардиографий и 570 эхокардиографических исследований новорожденных показана высокая точность пренатальной диагностики врожденных пороков сердца в специализированном кардиохирургическом учреждении. Точность выявления критических пороков сердца на неспециализированном этапе фетальной диагностики составила 50%. Наиболее сложными для пренатальной диагностики (на всех этапах) оказались такие пороки сердца, как коарктация аорты, перерыв дуги аорты, тотальный аномальный дренаж легочных вен. Не вызвала проблем пренатальная диагностика следующих пороков: тетрада Фалло, все формы единственного желудочка сердца, дефект атрио-вентрикулярной перегородки. Несовпадения диагнозов врожденных пороков сердца при фетальной эхокардиографии на «акушерском» этапе с диагнозами при исследовании в специализированном кардиологическом учреждении в большинстве случаев были обусловлены неточным описанием всех компонентов сложных пороков.

Ключевые слова: плод, новорожденный, врожденные пороки сердца, эхокардиография, диагностика.

The analysis of echocardiography results in 394 fetuses and 570 neonates showed the high accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart disease (CHD) in a specialized cardiac surgery facility. The accuracy of critical CHD identification at the unspecialized stage of fetal diagnosis was 50%. Heart defects, such as aortic coarctation, interrupted aortic arch, and total anomalous pulmonary venous drainage, turned out to be most difficult for prenatal diagnosis (at all stages). There were no problems in the prenatal diagnosis of the following defects: tetralogy of Fallot, all types of single ventricle defect, and atrioventricular septal defect. The discordances between the diagnosis of CHD by fetal echocardiography at an obstetric stage and that in a specialized cardiology facility were mostly due to the inaccurate description of all components of complex heart defects.

Key words: fetus, neonatal infant, congenital heart diseases, echocardiography, diagnosis.

Использование ультразвуковых методов исследования в акушерстве насчитывает уже более 30 лет, складывается неплохое сотрудничество между специалистами в области ультразвуковой диагностики и кардиологами. Тем не менее качество диагностики врожденных пороков сердца не совсем удовлетворительное. По данным различных исследований, точность диагностики пороков сердца при фетальных исследованиях колеблется от 15 до 98% [1–3]. Такой значительный разброс информативности метода вызывает законный вопрос, можно ли доверять методике, в чем причины как высокой, так и низкой точности диагностики?

В отечественных специализированных учреждениях (НИИ им. Бакулева) показана высокая диагностическая точность фетальной эхокардиографии (ЭхоКГ): 96–98% чувствительность и 100% специфичность [3–5]. Зарубежные коллеги из специ-

ализированных кардиологических центров также находят указанное исследование очень хорошим методом с чувствительностью и специфичностью до 100% [6, 7]. При этом специалисты общего профиля как отечественные, так и зарубежные приводят более реальные и скромные данные о диагностической точности ЭхоКГ плода — от 30 до 81% [8, 9]. Вместе с тем В. Ahmed и соавт. сообщают, что точность диагностики врожденных пороков сердца у плода, подтвержденных у специалистов общего профиля, составляет — 87%, а у детских кардиологов — 92% [10].

Важность пренатальной диагностики врожденных пороков сердца определяется, прежде всего, возможностью раннего выявления так называемых критических, или дуктусзависимых пороков [4, 11]. К таковым относятся: перерыв дуги аорты и критическая коарктация, критический аортальный стеноз, транспозиция магистральных сосудов, атрезия легочной артерии, синдром гипоплазии левых (правых) отделов сердца, рестриктивный тотальный аномальный дренаж легочных вен. Точно установленный диагноз данных пороков позволяет четко спланировать тактику послеродового ведения — назначение простатландинов, проведение экстренной ЭхоКГ новорожденного и в случае необходимости принять решение

© А.А. Соколов, Г.И. Марцинкевич, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:66–70

Адрес для корреспонденции: Соколов Александр Анатольевич — д.м.н., проф., рук. отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии СО РАН

Марцинкевич Галина Ивановна — к.м.н., зав.отделением ультразвуковой и функциональной диагностики того же учреждения
634012 Томск, Киевская ул., д. 111а

о выполнении процедуры Рашкинда или срочного кардиохирургического вмешательства [1].

В нашей стране отсутствует четкая преемственность этапов диагностики и лечения врожденных пороков сердца от пренатальной диагностики до этапов кардиохирургической помощи и морфологической диагностики при аутопсии абортивного материала в случае прерывания беременности «по тяжести порока сердца». Практически невозможно проследить даже теоретически количество верных пренатальных диагнозов сложных врожденных пороков сердца у рожденных детей с выполненными многоэтапными операциями — нет единой базы данных оперированных пациентов. В условиях клиники, способной контролировать подавляющее большинство случаев пренатальной диагностики врожденных пороков сердца, можно осуществить приблизительную локальную оценку диагностической эффективности метода фетальной ЭхоКГ.

Цель работы — оценка частоты встречаемости патологии сердца по данным фетальной и постнатальной ЭхоКГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях специализированной кардиохирургической клиники оценены результаты 394 фетальных ультразвуковых исследований сердца и 570 ЭхоКГ-исследований новорожденных за период 2010—2013 гг.

Фетальная ЭхоКГ выполнялась у беременных с подозрением на наличие патологии сердца у плода после общескринирующего ультразвукового исследования, проведенного в некардиологическом учреждении в сроки гестации от 16 до 39 ($26,4 \pm 5$) нед. Все ЭхоКГ-исследования осуществлялись двумя специалистами с установленной ранее межисследовательской ошибкой измерений менее 5% и ошибкой в точности установления топологического диагноза менее 0,1%.

Новорожденные были в возрасте от 0 до 15 дней (средний возраст $3,1 \pm 0,8$ дня), все они доставлялись в НИИ кардиологии для обследования в случае установления диагноза врожденного порока сердца при фетальной ЭхоКГ в любых учреждениях. Кроме того, обследовались новорожденные при клинических проявлениях порока сердца — систолический шум при наличии цианоза, одышки. Диагноз дефекта межпредсердной перегородки у плодов и новорожденных ставился лишь в случаях полного отсутствия перегородки или заслонки овального отверстия.

Использовали ультразвуковые системы iE 33 и iE 33 X-matrix фирмы Philips, применяли конвексный монокристаллический датчик C5-1. Для исследования новорожденных использовали секторальные фазированные датчики с частотой 7—12 и 3—8 МГц. Все исследования сохранялись в цифровом видеоархиве, протоколы

ЭхоКГ хранились в компьютерной базе данных (АРМ¹ врача ЭхоКГ).

Как пренатальное, так и постнатальное ЭхоКГ-исследование выполняли по стандартному алгоритму:

1. Определение положения сердца в грудной клетке.
2. Оценка особенностей расположения внутренних органов.
3. Оценка организации предсердий.
4. Сегментарно-последовательный анализ системного и легочного венозного возврата в сердце.
5. Определение конкордантности предсердно-желудочкового и вентрикуло-артериального соединений.
6. Направление сброса через фетальные коммуникации (у плода).
7. Состояние межкамерных перегородок.
8. Состояние клапанного аппарата.
9. Сердечный ритм.

Соблюдение данного алгоритма и знание анатомии врожденных пороков сердца позволило максимально точно дифференцировать подавляющее большинство врожденных пороков сердца у новорожденных, в случае необходимости диагноз был верифицирован с использованием ангиовентрикулографии, спиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. При сопоставлении указанных дополнительных методов исследования и интраоперационных находок точность ультразвуковой анатомической диагностики врожденных пороков сердца у новорожденных составила 98,5%.

В автоматическом режиме рассчитывались процентные (от должного по сроку гестации) значения размеров камер сердца и диаметров сосудов. Кроме того, отклонения от среднепопуляционных норм в размерах камер и сосудов отражались при помощи Z-индекса [12, 13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие структурной патологии сердца у плодов, обнаруженной в неспециализированных учреждениях, подтверждено в 38,5% случаев. Совпадение анатомических диагнозов врожденных пороков сердца на общем и специализированном этапах диагностики достигало лишь 20,5%. В сводной таблице приведена частота встречаемости различных врожденных пороков сердца и структурной патологии (опухоли сердца, кардиопатии) у новорожденных, у плодов и частота встречаемости некоторых врожденных пороков сердца по сведениям литературы [14, 15]. Относительно невысокая согласованность диагнозов была обусловлена, прежде всего, неточной анатомической характеристикой сложных пороков при общем исследовании.

¹ Автоматизированное рабочее место.

По данным исследований 1999—2003 гг., выполнен- ных австралийскими авторами, специализированная фетальная ЭхоКГ, чувствительность и специфич- ность которой достигает 98—99%, выполнялась толь- ко у 22,5% беременных, имевших плоды с пороком сердца. Это указывает на низкий уровень диагности- ки врожденных пороков сердца при общакушерском ультразвуковом исследовании [1]. По другим данным, уровень диагностики тяжелых врожденных пороков сердца при общакушерском ультразвуковом иссле- довании составил около 50% [12].

По результатам проведенного нами анализа на- более часто встречавшимся врожденным поро- ком сердца как при фетальном исследовании (11%),

так и при ЭхоКГ новорожденных (29%) был дефект межжелудочковой перегородки. Следует отметить, что при фетальной ЭхоКГ большинство мелких мы- шечных межжелудочковых дефектов не обнаружива- ется. В связи с этим абсолютная «точность» прена- тальной диагностики порока относительно невысокая (обнаруживается только 40—45% всех вентрикуло- септальных дефектов).

Частота встречаемости транспозиции магистраль- ных артерий при фетальной ЭхоКГ практически не отличалась от таковой у новорожденных. По на- шим данным, указанный порок в структуре всех вро- женных пороков сердца встречался практически в 2 раза реже, чем по сведениям литературы прош-

Таблица 1. Частота встречаемости аритмий, врожденных пороков и структурной патологии сердца по данным пренатальной и постнатальной ЭхоКГ и сведениям литературы [9, 14, 15]

Диагноз	Данные литера- туры, % от всех ВПС	Плоды (n=394)		Новорожденные (n=570)	
		ВПС (n=152)		ВПС (n=469)	
		абс.	%	абс.	%
Аномалия Эбштейна	0,3—1	3	1,9	2	0,42
СГЛОС	1—3	20	13,2	24	5,1
СГПОС	1—3	2	1,3	3	0,64
Перерыв дуги аорты	0,4	4	2,63	3	0,64
АВК	4	8	5,3	21	4,48
Атрезия легочной артерии	6,9	7	4,6	9	1,92
Дефект аортолегочной перегородки	1	1	0,65	2	0,42
Аортальный стеноз	4—7	2	1,3	3	0,64
Нарушения ритма	1—2	15	9,9	5	1,06
Кардит	3—9	10	6,6	2	0,42
ДМЖП	27	17	11,2	137	29
ДМПП	8	4	2,63	8	1,7
Тотальный аномальный дренаж легочных вен	1—2	3	1,9	4	0,85
Двойное отхождение сосудов от правого желудочка	1,5	8	5,3	22	4,7
Тетрада Фалло	7	7	4,6	23	4,9
Транспозиция магистральных сосудов	3—5	10	6,6	26	5,5
Артериальный ствол	1—2	2	1,3	10	2,12
Коарктация аорты	6—15 5—7	7	4,6	11	2,34
Опухоли сердца	0,14	5	3,3	9	1,91
Единственный желудочек сердца (кроме СГЛОС)	1,7	6	3,94	14	2,98
Открытый артериальный проток	6—8	—	—	112	24,2
Прочее	—	11	7,24	9	1,9
Всего ВПС		152	100	469	100
Норма		n=242 (61,5)%		n=101 (17,7%)	

Примечание. ВПС — врожденный порок сердца; СГЛОС — синдром гипоплазии левых отделов сердца; СГПОС — синдром гипоплазии правых отделов сердца; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; АВК — атри- овентрикулярный канал.

лых лет (до 10%) [14] и соответствовал современным данным (3—5%). Доля атриовентрикулярного дефекта в структуре пороков сердца при пренатальной и постнатальной ЭхоКГ также почти не различалась, результаты соответствовали большинству данных литературы [15, 16]. Пренатальная и ранняя постнатальная диагностика таких врожденных пороков конотрункуса, как двойное отхождение сосудов от правого желудочка и тетрада Фалло, не представляла особых проблем. Суммарная доля этих пороков в структуре пороков сердца у плодов и новорожденных не различалась и соответствовала данным литературы.

Наиболее сложными врожденными пороками сердца для фетальной диагностики оказались коарктация и перерыв дуги аорты. Так, О. Franklin и соавт. обнаружили низкую точность диагностики коарктации аорты при фетальной ЭхоКГ: на 87 исследований было 9 ложноотрицательных и 22 ложноположительных случая. При этом отсутствовали четкие однозначные критерии порока кроме прямой визуализации [12, 17]. В нашем исследовании из-за малого количества случаев данного порока не представилось возможным оценить отрицательную и позитивную точность фетальной диагностики. В то же время можно указать, что имела очевидная гипердиагностика как перерыва дуги аорты, так и коарктации аорты (см. таблицу). Следует отметить, что все случаи ложной фетальной диагностики перерыва дуги аорты при проведении последующей трансторакальной ЭхоКГ оказались коарктацией аорты.

Особого внимания заслуживают результаты оценки частоты встречаемости достаточно редкого врожденного порока сердца — синдрома гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС). По данным литературы, указанный порок занимает 1—3% в структуре всех врожденных пороков сердца [14]. При фетальной ЭхоКГ в НИИ кардиологии диагноз СГЛОС был установлен в 13,2% случаев от всех обнаруженных врожденных пороков сердца, у новорожденных доля этого порока составила 5,1%. Абсолютное число случаев данного порока — 24. Высокая частота встречаемости объясняется тем, что 70% всех беременных женщин с наличием у плода СГЛОС прибыли из других регионов для родов в Томском перинатальном центре с целью последующего выполнения операции Норвуда в Томском НИИ кардиологии.

Доля других форм пороков (единственного желудочка сердца и др.), по данным фетальной и неонатальной ЭхоКГ, была в 2 раза выше, чем в популяции. Это также было обусловлено большим количеством иногородних пациентов с тяжелыми врожденными пороками сердца.

Достаточно сложной представляется диагностика тотального аномального дренажа легочных вен. Нами не зарегистрировано ни одного случая диагностики этого порока на «некардиологических» эта-

пах фетальной ЭхоКГ у беременных, направленных в НИИ кардиологии для окончательной диагностики. Вместе с тем данный диагноз нами был установлен в 3 из 4 случаев, по результатам пренатальной ЭхоКГ его доля примерно соответствовала среднестатистической — 1,9% от всех врожденных пороков сердца, у новорожденных — менее 1%. В большинстве случаев неточность обнаружения отдельных компонентов сложных врожденных пороков сердца при фетальной ЭхоКГ была обусловлена плохой визуализацией, связанной с расположением плода или с особенностями анатомии женщины.

Фетальная диагностика таких врожденных пороков, как двойное отхождение сосудов от правого желудочка, дефект атриовентрикулярной перегородки и транспозиция магистральных сосудов, не представляла серьезных проблем. Об этом свидетельствовало примерное совпадение встречаемости патологии по данным литературы, результатов фетальной и неонатальной ЭхоКГ. При фетальной ЭхоКГ диагноз критических врожденных пороков сердца (требующих вмешательства в периоде новорожденности) был установлен в 43 случаях (28% от всех пороков сердца), у новорожденных — в 83 случаях (18% от всех пороков сердца). Несовпадение по количеству критических врожденных пороков сердца между результатами пре- и постнатальной ЭхоКГ было обусловлено тем, что пренатальное исследование было выполнено в НИИ кардиологии не во всех случаях. Абсолютное количество критических врожденных пороков сердца при фетальной ЭхоКГ было меньшим, чем при ЭхоКГ у новорожденных, но удельный вес таких пороков был более высоким. Этот факт может быть объяснен тем, что на фетальную ЭхоКГ в специализированное учреждение для уточнения анатомического диагноза были направлены пациенты с очевидной патологией сердца плода, выявленной на этапе акушерского скрининга. Для проведения ЭхоКГ новорожденным из родильных домов города направляли пациентов как с клиническими проявлениями тяжелых врожденных пороков сердца, так и с сомнительными признаками типа «гольф-мяч». Всем родившимся пациентам с критическими пороками сердца была выполнена необходимая хирургическая коррекция. Таким образом, можно полагать, что точность диагностики критических врожденных пороков сердца на акушерских этапах диагностики составила около 50%.

ВЫВОДЫ

1. Точность диагностики врожденных пороков сердца при фетальной ЭхоКГ определяется уровнем специализации учреждения.

2. К наиболее трудным для фетальной диагностики врожденным порокам сердца относятся коарктация аорты и аномальный дренаж легочных вен, часто

имеет место гипердиагностика перерыва дуги аорты

3. В специализированном учреждении фетальная диагностика сложных врожденных пороков сердца в большинстве случаев трудности не представляет.

4. На этапах скрининга в неспециализированных учреждениях точность выявления факта врожденного порока сердца составила 38,5%; критические пороки сердца выявлялись в 50% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khoo N.S., Van Essen P., Richardson M., Robertson T. Effectiveness of prenatal diagnosis of congenital heart defects in South Australia: a population analysis 1999–2003. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 6: 559–563.
2. Randall P., Brealey S., Hahn S. et al. Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk populations: a systematic view. *Intern J Obstetr Gynaecol* 2005; 112: 24–30.
3. Шарыкин А.С. Принципы диагностики врожденных пороков сердца. *Consilium medicum Педиатрия* 2012; 4: 15–20. (Sharykin A.S. Principles of diagnosis of congenital heart disease. *Consilium medicum Pediatria* 2012; 4: 15–20.)
4. Затикян Е.П. Реальные возможности эхокардиографической диагностики коарктации аорты у плода. *Акуш и гинекол* 2012; 8: 1: 51–55. (Zatikyan E.P. The real possibilities of echocardiographic diagnosis of coarctation of the aorta in the fetus. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 8: 1: 51–55.)
5. Беспалова Е.Д., Суратова О.Г., Тюменева А.И., Гасанова Р.М. Основы ультразвуковой диагностики врожденных пороков сердца у плода. М: Изд-во НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2009; 190. (Bespalova E.D., Suratova O.G., Tyumeneva A.I., Hasanov R.M. Basics of ultrasound diagnosis of congenital heart defects in the fetus. Moscow: Publisher NC CVS A.N. Bakuleva RAMS 2009; 190.)
6. Allan L. Technique of Fetal Echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 223–233.
7. Zhu R.Y., Li L.C., Chen R.Y. et al. Accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart defects by fetal echocardiography: a 7-year experience in a Chinese tertiary obstetric center. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2009; 37: 4: 343–346.
8. Anagnostou K., Messenger L., Yates R., Kelsall W. Outcome of infants with prenatally diagnosed congenital heart disease delivered outside specialist paediatric cardiac centres. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: 3: 218–221.
9. Cohen M.S. Fetal diagnosis and management of congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2001; 28: 11–29.
10. Ahmed B., Stanojevic M., Kopjar T. Accuracy of the fetal echocardiography in high risk pregnancies. *Donald School J Obstetr Gynecol* 2007; 1: 86–95.
11. Trines J., Fruitman D., Zuo K.J. et al. Effectiveness of prenatal screening for congenital heart disease: assessment in a jurisdiction with universal access to health care. *Can J Cardiol* 2013; 29: 7: 879–885.
12. Matsui H., Mellander M., Roughton M. et al. Morphological and physiological predictors of fetal aortic coarctation. *Circulation* 2008; 118: 18: 1793–1801.
13. Марцинкевич Г.И., Соколов А.А. Эхокардиография у детей, антропометрические и возрастные нормы, сравнительные возможности трехмерной эхокардиографии. *Сиб мед журнал* 2010; 25: 4: 1: 67–72. (Martsinkevich G.I., Sokolov A.A. Pediatric echocardiography, anthropometric and age norms, comparative possibilities of three-dimensional echocardiography. *Sib med zhurnal* 2010; 25: 4: 1: 67–72.)
14. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. М: Медицина 1980; 310. (Bankl H. Congenital malformations of the heart and great vessels. Moscow: Medicine, 1980; 310.)
15. Sani M.U., Mukhtar-Yola M., Karaye K.M. Spectrum of congenital heart disease in a tropical environment: an echocardiography study. *J Natl Med Assoc* 2007; 99: 6: 665–669.
16. Najaf Masood N., Sharif M., Asghar R.M. et al. Frequency of Congenital Heart Diseases at Benazir Bhutto Hospital Rawalpindi. *Ann Pak Inst Med Sci* 2010; 6: 2: 120–123.
17. Franklin O., Burch M., Manning N. et al. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002; 87: 1: 67–69.

Поступила 05.11.13

Применение магния оротата у детей с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии

В.В. Линяева, И.В. Леонтьева

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Use of magnesium orotate in children with myocardial hypertrophy in the presence of arterial hypertension

V.V. Linyaeva, I.V. Leontyeva

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлен сравнительный анализ гипотензивного влияния и кардиопротекторного действия препарата магнерот® на патологическое ремоделирование сердца и процесс реполяризации у детей с длительной артериальной гипертензией, осложненной гипертрофией миокарда левого желудочка. На фоне проведенного стресс-тестирования до и после комбинированной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и препаратом магнерот® было выявлено повышение толерантности к физической нагрузке и нормализация реакции артериального давления у детей с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне артериальной гипертензии. Кроме того, отмечено снижение пространственной дисперсии реполяризации. Данные результаты обосновывают необходимость включения препарата магнерот® в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в терапию больных с артериальной гипертензией, осложненной гипертрофией миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: дети, артериальная гипертензия, процесс реполяризации, интервал $Q-T$, гипертрофия миокарда, стресс-тест, лечение, магния оротат.

The article provides a comparative analysis of the antihypertensive and cardioprotective effects of magnerot® on pathological cardiac remodeling and repolarization in children with sustained hypertension complicated by left ventricular hypertrophy. Stress testing before and after combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and magnerot® revealed higher exercise tolerance and a normalized blood pressure response in hypertensive children with left ventricular hypertrophy. Moreover, there was a reduction in the spatial dispersion of repolarization. These results substantiate the need to incorporate magnerot® in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors into therapy for patients with hypertension complicated with left ventricular hypertrophy.

Key words: children, arterial hypertension, repolarization process, $Q-T$ interval, myocardial hypertrophy, stress test, treatment, magnesium orotate.

Согласно современным представлениям, гипертрофия миокарда относится к числу наиболее распространенных патологий сердечно-сосудистой системы, резко повышающих риск жизнеугрожающих аритмий [1]. Вторичная гипертрофия, возникающая на фоне ремоделирования миокарда вследствие перегрузки давлением или объемом, является серьезным осложнением артериальной гипертензии [2]. Желудочковая тахикардия, увеличивающая риск внезапной сердечной смерти у больных с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии, носит скрытый характер и не выявляется при стандартном обследовании, включающем холтеровское мониторирование.

Электрофизиологической основой развития жизнеугрожающих аритмий служит неомогенность процессов де- и реполяризации в миокарде, приводящая к электрической нестабильности [3]. Основным электрокардиографическим показателем, характеризующим процесс реполяризации желудочков, является дисперсия интервала $Q-T$ [4]. Проведение нагрузочного тестирования с дозированной физической нагрузкой позволяет выявить нарушения дисперсии интервала $Q-T$ и его производных, которые в ряде случаев не диагностируются по данным стандартного холтеровского мониторирования [5]. В связи с этим тредмил-тест служит «золотым стандартом» выявления скрытых нарушений реполяризации [4–7].

К числу важнейших внутриклеточных макроэлементов, универсальных регуляторов обменных процессов в организме, относится магний, непосредственно участвующий в энергетическом, пластическом и электролитном обменах [8, 9]. Магний стимулирует нормальную работу миокарда, принимает участие в регуляции его сократительной функции. В кардио-

© В.В. Линяева, И.В. Леонтьева, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:71–76

Адрес для корреспонденции: Линяева Варвара Владимировна — врач отделения функциональной диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., зав. отделением патологии сердечно-сосудистой системы того же института
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

логической практике комбинация магния с оротовой кислотой позволяет фиксировать магний на аденозинтрифосфорной кислоте в клетке, также способствует росту клеток, улучшает процесс обмена веществ. Препараты оротата магния (магнерот®) успешно применяются в комплексной терапии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, пролапса митрального клапана [7, 8, 10–12].

Проведен ряд исследований, оценивающих влияние препаратов магния на уровень артериального давления. G. Denise и A. Sally (1997) в своей работе выявили корреляционную зависимость между уровнем магния в крови и артериальным давлением у детей [13]. По результатам исследования Н.А. Коровиной и соавт. [14], введение в терапию детей с артериальной гипертензией препарата магнерот® в большинстве случаев сопровождалось гипотензивным эффектом, а у 62,5% пациентов имела место полная нормализация артериального давления. Вместе с тем кардиопротекторное действие магния на миокард у детей с артериальной гипертензией, а также его влияние на динамику процесса реполяризации в современной литературе освещены скудно. В связи с чем целью настоящего исследования явилась оценка возможной коррекции ремоделирования миокарда и нарушений процесса реполяризации у детей с артериальной гипертензией, осложненной развившейся гипертрофией миокарда на фоне комбинированной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и оротатом магния.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе Научно-исследовательского клинического института педиатрии (Москва) были обследованы 80 детей с диагностированной эссенциальной артериальной гипертензией, средний возраст детей $14,7 \pm 2,2$ года. Каждый из пациентов постоянно принимал ранее назначенную гипотензивную терапию ингибиторами АПФ в терапевтических дозах. Контрольную группу составили 18 практически здоровых детей аналогичной возрастной категории (средний возраст $15,1 \pm 1,6$ года).

Всем детям было проведено функционально-диагностическое обследование, включившее стандартную электрокардиографию в покое, суточное холтеровское мониторирование для исключения нарушений ритма (регистратор GECARDIODay 1.10, США), суточное мониторирование артериального давления (регистратор CardioSoft, GECARDIOSoft V6.51, США), эхокардиографию (ультразвуковой сканер GEMedicalSistemasVivid 4, США). У всех пациентов измерялась масса миокарда левого желудочка по формуле: $0,80 [1,04 ((\text{КДД} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})^3 -$

$\text{КДД}^3)] + 0,6$ (г), где КДД — конечное диастолическое давление; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка. Индекс массы миокарда левого желудочка определялся по формуле: масса миокарда левого желудочка/рост^{2,7} (г/м^{2,7}); значение данного индекса у всех пациентов было выше 90-го перцентиля. У 20 из 80 пациентов с артериальной гипертензией по результатам обследования была выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка.

Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-ю — основную ($n=10$) и 2-ю — группу сравнения ($n=10$), сопоставимые по половозрастным показателям. Среднее значение индекса массы миокарда в основной группе при первичном обследовании было равно $48,25 \pm 3,20$ г/м^{2,7}, в группе сравнения — $45,125 \pm 4,39$ г/м^{2,7}. Значение индекса массы миокарда в группе контроля соответствовало $28,88 \pm 4,80$ г/м^{2,7}.

Основным методом исследования стал стресс-тест с дозированной физической нагрузкой, проводившийся с использованием программы CardioSoft с шаговой нагрузкой 25 Вт. Длительность каждой ступени составляла 2 мин. Исследование выполняли от начала в ортостазе до максимальной ступени нагрузки и с четырехминутным восстановительным периодом в виде спокойного шага. Для каждого из обследуемых максимальная нагрузочная ступень определялась индивидуально, в зависимости от продолжительности периода достижения запланированных артериального давления и частоты сердечных сокращений. Синхронная запись 12 стандартных отведений ЭКГ со скоростью 50 мм/с проводилась в исходном, на 2-й минуте каждой ступени нагрузки и на протяжении всего восстановительного периода. В претесте на каждой нагрузочной ступени и всех минутах восстановительного периода мануально, методом расстановки меток с последующим автоматическим определением значений осуществлялся расчет интервалов $R-R$, $Q-T$, $Q-Tc$, $dQ-Tc$, $Tpeak-end$.

Пациентам 1-й группы ($n=10$) в комплексную терапию к ранее назначенным ингибиторам АПФ был дополнительно включен магнерот® в дозе 500–1500 мг в сутки в два приема сроком на 6 мес. Дети 2-й группы ($n=10$) продолжали получать базисную, ранее назначенную терапию ингибиторами АПФ без внедрения метаболитов (группа сравнения).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с применением программ MicrosoftExcel и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам предварительного исследования до введения в комплексную терапию метаболического препарата магнерот® по данным суточного мониторирования артериального давления у всех

обследуемых основной группы и группы сравнения среднесуточное дневное и ночное артериальное давление достоверно превышало аналогичные показатели контрольной группы. При обследовании в динамике через 6 мес по данным суточного мониторинга артериального давления показатели артериального давления у пациентов, принимавших в комплексной терапии препарат магнерот® (основная группа), значительно снизились, в отличие от пациентов группы сравнения (табл. 1).

Проведена оценка влияния препарата магнерот® на выраженность гипертрофии миокарда у детей с артериальной гипертензией при повторном обследовании через 6 мес. Значения индекса массы миокарда левого желудочка в основной группе через 6 мес на фоне терапии магнеротом достоверно снизились по сравнению с исходными (с $48,25 \pm 3,20$ до $41,28 \pm 2,20$ г/м^{2,7}; $p < 0,05$). У 7 из 10 пациентов основной группы при повторном обследовании через 6 мес зафиксирована тенденция к снижению индекса массы миокарда левого желудочка, при этом у 2 детей этот показатель стал соответствовать возрастной норме. В группе сравнения индекс массы миокарда левого желудочка при обследовании в динамике снизился незначительно (с $45,125 \pm 4,39$ до $44,37 \pm 6,25$ г/м^{2,7}).

При проведении первичного стресс-тестирования у пациентов основной группы и группы сравнения толерантность к дозированной физической нагрузке достоверно не различалась, превышала порог 6,5 METS. Продолжительность нагрузки у большинства детей обеих групп соответствовала первой минуте 3-й нагрузочной ступени. Критерием прекращения нагрузки и перехода на режим восстановления было достижение запланированной частоты сердечных сокращений. У всех пациентов основной группы и группы сравнения при первичном обследовании

отмечался гипертензивный вариант реакции артериального давления на нагрузку ($>180/90$ мм рт.ст.).

При обследовании в динамике через 6 мес продолжительность нагрузки у всех детей, принимавших магнерот® (основная группа), увеличилась до 4-й ступени. У 8 из 10 пациентов данной группы реакция артериального давления на дозированную физическую нагрузку нормализовалась. В группе сравнения по результатам повторного стресс-тестирования толерантность к физической нагрузке значительно не изменилась. Гипертензивный прирост артериального давления наблюдался в 8 из 10 случаев. Нормотонический тип гемодинамики был зафиксирован у 2 пациентов (табл. 2).

При проведении первичного стресс-тестирования у 14 из 20 пациентов в обеих группах было выявлено постоянно сохраняющееся вторичное удлинение интервала Q—T. Из них в основную группу попали 8 человек, в группу сравнения — 6. Анализ влияния терапии препаратом магнерот® на продолжительность интервала Q—T показал, что вторичное удлинение интервала Q—T через 6 мес продолжало наблюдаться в основной группе только у 1 ребенка на 3-й минуте восстановительного периода. У всех пациентов ($n=6$) с вторичным удлинением интервала Q—T из группы сравнения через 6 мес сохранилось удлинение этого показателя на всем восстановительном периоде.

По результатам первичного обследования средние значения пространственной (<80 мс) и трансмуральной (<90 мс) дисперсий реполяризации в основной группе и группе сравнения за весь период исследования оставались нормальными. Через 6 мес на фоне приема магнерота динамика средних значений данных показателей в основной группе и в группе сравнения не отмечено.

Индивидуальный анализ пространственной дисперсии реполяризации по результатам первич-

Таблица 1. Динамика артериального давления по данным суточного мониторинга артериального давления

Группа	Срок исследования	Показатель	Среднесуточное АД*	Среднедневное АД*	Средненочное АД*	Индекс времени
Основная ($n=10$)	Исходно	САД	$121,8 \pm 16,46$	$118,7 \pm 15,84$	$102,6 \pm 15,85$	80
		ДАД	$69,9 \pm 14,68$	$74,8 \pm 12,38$	$59,7 \pm 8,65$	
	Через 6 мес	САД	$113,7 \pm 12,6$	$108,4 \pm 12,8$	$95,4 \pm 10,8$	28
		ДАД	$60,1 \pm 11,24$	$63,4 \pm 10,4$	$50,6 \pm 6$	
Сравнения ($n=10$)	Исходно	САД	$123,6 \pm 11,58$	$117,6 \pm 14,75$	$103,7 \pm 14,78$	80
		ДАД	$69,4 \pm 13,5$	$72,4 \pm 10,2$	$59,6 \pm 7,64$	
	Через 6 мес	САД	$119,9 \pm 8,74$	$114,3 \pm 13,64$	$101,4 \pm 13,62$	55
		ДАД	$56,3 \pm 10,23$	$71,3 \pm 11,3$	$52,4 \pm 6,64$	

Примечание. * — Достоверно больше, чем в контрольной группе при $p < 0,05$; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2. Динамика показателей стресс-тестирования

Показатель	Исходно		Динамика	
	основная группа (n=10)	группа сравнения (n=10)	основная группа (n=10)	группа сравнения (n=10)
Толерантность к физической нагрузке (METS)	9,5±1,4	9,2±1,8	11,6±1,3*	10,1±2,1
Тип гемодинамики (число детей):				
гипертонический	10	10	2	8
нормотонический	0	0	8	2

Примечание. * — Отличия от соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$.

ного обследования в 2 случаях выявил удлинение на 2-й минуте восстановления от нормальных цифр до 83 мс с последующей нормализацией. Оба пациента с удлинением пространственной дисперсии были рандомизированы в основную группу. По результатам динамического обследования больных основной группы через 6 мес на фоне приема магнерота в 2 случаях была отмечена нормализация параметров пространственной дисперсии, у остальных детей данный показатель остался без отклонений.

По результатам первичного обследования при индивидуальном анализе превышение значения трансмуральной дисперсии было отмечено у 4 детей до максимального значения 109 мс на 1-й ступени нагрузки с последующей нормализацией. Со 2-й по 4-ю минуты восстановительного периода трансмуральная дисперсия в 4 случаях увеличивалась до максимального значения 100 мс. Из 4 пациентов с увеличенными значениями трансмуральной дисперсии трое попали в основную группу. По данным обследования в динамике через 6 мес на фоне приема магнерота у 2 пациентов основной группы значение трансмуральной дисперсии на 3-й минуте восстановления снова превысило норму с последующей нормализацией. В группе сравнения исходные значения трансмуральной дисперсии оценивались выше нормы у 1 паци-

ента, что сохранилось при повторном исследовании через 6 мес.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и препаратом магнерот® способствует повышению толерантности к физической нагрузке и нормализации реакции артериального давления на дозированную физическую нагрузку, а также устранению ремоделирования миокарда левого желудочка и снижению индекса массы миокарда левого желудочка у детей с артериальной гипертензией.

2. Зафиксировано снижение пространственной дисперсии реполяризации на фоне приема препарата магнерот® у детей с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка при проведении стресс-тестирования с дозированной физической нагрузкой. Снижения трансмуральной дисперсии на фоне терапии препаратом магнерот® достоверно не выявлено.

3. Кардиопротекторное действие препарата магнерот® у детей с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии обосновывает необходимость его включения в терапию больных с артериальной гипертензией в комбинации с ингибиторами АПФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 124: 1304—1377.
2. Danlof B., Devereux R.B., Kildsen S.E. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995—1003.
3. Walter T., Griessl G., Kluge P., Neugebauer A. Q—T dispersion in surface ECG and Q—T dynamics in long-term ECG in patients with coronary heart disease in the chronic post-infarct stage with and without ventricular tachyarrhythmias — correlation with other risk parameters. Z Kardiol 1997; 86: 204—210.
4. Ichkhan K., Molnar J., Somberg J. Relation of left ventricular mass and Q—T dispersion in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol 1997; 79: 508—511.
5. Горбунова И.А. Влияние дозированной физической нагрузки на процессы адаптации и дизадаптации сердечно-сосудистой системы у детей и подростков в норме и при патологии: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. Саранск 2009; 16. (Gorbunova I.A. Graduated exercise influence on the processes of adaptation and disadaptive cardiovascular system in children and adolescents in health and disease: Authoref. dis. ... Cand. Sciences. Saransk 2009; 16.)
6. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М: Медпрактика-М 2008; 544. (Makarov L.M. Holter monitoring. Moscow: Medpraktika-M 2008; 544.)
7. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М: Медицина 1988;



СЕРДЕЧНАЯ ДОСТАТОЧНОСТЬ



Сделано в Германии

- ✓ Комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда, стенокардии, хронической сердечной недостаточности, аритмий сердца, вызванных дефицитом магния
- ✓ Спастические состояния – боли и спазмы мышц (в том числе ангиоспазм)
- ✓ Атеросклероз, артрит, нарушение липидного обмена

* Инструкция. Показания к применению.



252. (Meerson F.Z., Pshennikova M.G. Adaptation to stress situations and physical activities. Moscow: Medicine 1988; 252.)
8. *Corrado D., Basso C., Thiene G.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Heart* 2009; 95: 766—773.
9. *Maron B.J.* The 2006 American Heart Association classification of cardiomyopathies is the gold standard. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 76.
10. *Спасов А.А.* Магний в медицинской практике. Волгоград: Отрок 2000; 268. (Spasov A.A. Magnesium in medical practice. Volgograd: Otrok 2000; 268.)
11. *Школьникова М.А., Ерастова Е.К., Клейменова Н.И.* Применение препарата магнерот® в детской кардиологической практике. *Трудный пациент* 2010; 1: 37—41. (Shkol'nikova M.A. Yerastova E.K., Kleymenova N.I. Use of the drug magnerot® in pediatric cardiology practice. *Trudniy pacient* 2010; 1: 37—41.)
12. *Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Урзыева А.Н. и др.* Опыт применения метаболических кардиопротекторов в детской спортивной медицине. *Рос кардиол журн* 2011; 5: 52—57. (Balykova L.A., Ivyanskiy S.A., Urzyeva A. N. et al. Experience of using metabolic cardioprotectors in pediatric sports medicine. *Ros cardiol zhurn* 2011, 5: 52—57.)
13. *Denise G., Sally A., Simons-Morton D.G.* Nutrient Intake and Blood Pressure in the Dietary Intervention Study in Children. *Hypertension* 1997; 29: 930—936.
14. *Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П.* Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей. *Лечащий врач* 2006; 3: 4—6. (Korovina N.A., Tvorogova T.M., Gavryushova L.P. Application of magnesium in cardiovascular diseases in children. *Lechashiy vrach* 2006; 3: 4—6.)

Поступила 21.11.13

Бессимптомная асистолия у ребенка с кардиоингибиторными синкопе

Т.М. Школенко, Т.А. Трофимова, М.А. Школьников

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Asymptomatic asystole in a child with cardioinhibitory syncope

T.M. Shkolenko, T.A. Trofimova, M.A. Shkolnikova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Установление патогенетического механизма обмороков у больных с нарушением функции синусового узла часто затруднено из-за схожих клинических проявлений кардиоингибиторных рефлекторных синкопе и приступов Моргани—Адамса—Стокса; из-за интермиттирующего течения синдрома слабости синусового узла; из-за отсутствия корреляции между клиническими проявлениями и длительностью асистолии в момент приступа. В приведенном клиническом наблюдении демонстрируется диагностический поиск механизма синкопальных состояний, протекающих с асистолией, у подростка с нарушением функции синусового узла. В ходе длительного (48 мес) катамнестического наблюдения у больной неоднократно были документированы асистолии в момент спровоцированных синкопальных и предсинкопальных состояний, которые позволили установить рефлекторный генез синкопе (кардиоингибиторный тип с асистолией). Зарегистрированный при помощи петлевого регистратора ЭКГ (REVEAL) эпизод асистолии длительностью 12 400 мс был единичным, не сопровождался клиническими проявлениями и поэтому не повлиял на тактику дальнейшего лечения.

Ключевые слова: дети, синкопальные состояния, асистолия.

It is frequently difficult to establish the pathogenetic mechanism of faints in patients with sinus node dysfunction due to the similar clinical manifestations of cardioinhibitory reflex syncope and Morgagni—Adams—Stokes syncopal episodes; to the intermittent course of sick sinus syndrome; to no correlation between the clinical manifestations and duration of asystole at the moment of the episode. The described clinical case demonstrates a diagnostic search for the mechanism of syncopal states running with asystole in a teenager with sinus node dysfunction. A long-term (48-month) follow-up in a female patient repeatedly documented asystoles during provoked syncopal and presyncopal states, which could ascertain the reflex genesis of syncope (its cardioinhibitory type with asystole). A 12400-ms asystole episode recorded with ECG loop recorders (REVEAL) was single, accompanied by no clinical manifestations and therefore it had no impact on further treatment policy.

Key words: children, syncopal states, asystole.

На долю аритмических синдромов, ассоциирующихся с нарушением функции синусового узла, у детей, по данным разных авторов, приходится от 2,9 до 30% всех нарушений сердечного ритма [1]. Нарушение функции синусового узла часто протекает бессимптомно или имеет слабовыраженные и неспецифические проявления. Наиболее часто это жалобы на слабость, повышенную утомляемость, плохую переносимость физической нагрузки. Синкопальные состояния у детей с синдромом слабости синусового узла имеют место в 19—25% случаев [2, 3], при этом равновероятен как вазовагальный, так и аритмогенный генез синкопе. Не исключен также смешанный характер обмороков с одновре-

менной реализацией кардиогенного и вазовагального механизмов.

Согласно данным Центра нарушений сердечного ритма Научно-исследовательского клинического института педиатрии, при I варианте синдрома слабости синусового узла имеют место синкопе рефлекторного генеза, которые регистрируются у 25% детей [1]. Основными этапами развития рефлекторных синкопе являются: возбуждение механо-, хемо- и барорецепторов и передача импульсов от них в сосудодвигательный центр и ядра блуждающего нерва продолговатого мозга. Это приводит к снижению симпатического тонуса, проявляющегося артериальной гипотензией, и повышению вагусного, реализующегося брадикардией и/или асистолией. Рефлекторные обмороки в зависимости от провоцирующих факторов и наличия продромы разделяются на вазовагальные, ситуационные, синдром каротидного синуса и атипичные формы [4].

При прогрессировании синдрома слабости синусового узла до II—IV варианта обмороки чаще развиваются вследствие электрической нестабильности миокарда, ассоциированной с активацией вегета-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:77–81

Адрес для корреспонденции: Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., директор Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Школенко Т.М. — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики того же института

Трофимова Т.А. — асп., врач отделения функциональной диагностики того же института

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

тивной нервной системы, что приводит к асистолии или фибрилляции желудочков [5].

Кардиоингибиторные рефлекторные синкопе и классические приступы Морганьи—Адамса—Стокса имеют схожие клинические проявления: оба варианта обмороков могут провоцироваться эмоциональным стрессом или возникать без провокации; в ряде случаев сопровождаются травматизацией, судорогами или непроизвольным мочеиспусканием; после приступов нехарактерна спутанность сознания. Заподозрить аритмогенные синкопе можно при наличии таких предвестников обмороков, как головокружение, резкая слабость, затемнение сознания, оцепенелость. На 10—15-й секунде асистолии возникает потеря сознания с последующими тоническими и/или клоническими судорогами, напоминающими эпилептические, нарушается дыхание, расслабляются сфинктеры. Длительность приступа Морганьи—Адамса—Стокса достигает 1 мин, число приступов колеблется от одного до нескольких десятков подряд, разделенных светлыми промежутками [6, 7]. Для кардиоингибиторных синкопе, как правило, характерно отсутствие продромы. Чаше всего имеют место типичные провоцирующие факторы: длительный ортостаз, душные помещения, венопункция.

Трудность в установлении патогенетического механизма синкопе при нарушении функции синусового узла состоит еще и в том, что течение синдрома слабости синусового узла может носить интермиттирующий характер, когда брадиаритмия выявляется не при каждом обследовании, а также в отсутствие корреляции между выраженностью брадикардии, длительностью асистолии и клиническими проявлениями [4].

«Золотым стандартом» диагностики причин синкопе принято считать регистрацию ЭКГ в момент приступа потери сознания. В случае относительно редких (реже 1 раза в неделю) обморочных состояний это стало возможным благодаря внедрению в практику имплантируемых устройств длительного (до 3 лет) мониторинга ЭКГ — петлевых регистраторов ЭКГ (REVEAL). REVEAL представляет собой прямоугольное безэлектродное устройство массой 17 г, обеспечивающее непрерывную регистрацию одноканальной ЭКГ. В памяти устройства может быть сохранено до 22,5 мин записей ЭКГ-эпизодов, активированных пациентом, и до 27 мин записей ЭКГ-эпизодов, автоматически детектированных прибором [9].

Цель работы — продемонстрировать диагностический поиск механизма синкопальных состояний и оценить результаты катamnестического наблюдения подростка с нарушением функции синусового узла.

Наблюдение. *Девочка К.*, 1995 г. рождения поступила в клинику в возрасте 14 лет с жалобами на приступы потери сознания. С 3 до 14 лет 5 раз в неделю по 2,5 ч она занималась акробатическим рок-н-ро-

лом. Общая нагрузка составила 7150 спортивных часов.

Впервые приступ потери сознания у ребенка возник в возрасте 7 лет на фоне гипертермии до 37,4°C. Второе синкопальное состояние развилось в возрасте 9 лет в покое в положении сидя. Падение привело к травматизации мягких тканей головы. Третий эпизод имел место в возрасте 13 лет, возник также в покое в положении сидя, сопровождался «хрипящим» дыханием. Все обмороки протекали с предвестниками (головокружение, слабость), сопровождались бледностью, были кратковременными, сознание восстанавливалось самостоятельно, после обмороков отмечалось удовлетворительное самочувствие.

По поводу синкопе девочка наблюдалась невропатологом по месту жительства. Ежегодно проводилась электроэнцефалография, патологии не было выявлено, лечение не получала. На стандартной ЭКГ, впервые выполненной в возрасте 13 лет, регистрировалась умеренная синусовая аритмия с тенденцией к брадикардии.

При госпитализации в отделение клинической и интервенционной аритмологии Центра нарушений сердечного ритма в августе 2010 г. в возрасте 14 лет отмечено, что ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания. Рост 166 см (75-й перцентиль возрастного распределения показателя), масса 53,7 кг (50-й перцентиль возрастного распределения показателя). Кожные покровы и видимые слизистые розовые, чистые. Дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в минуту. Перкуторно границы сердца не изменены. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений 64 в минуту, артериальное давление 110/53 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Стул, диурез в норме. Биохимические параметры крови, общие анализы крови и мочи без патологии.

На ЭКГ регистрировался предсердный ритм с частотой 52 в минуту, выраженная брадикардия (менее 2-го перцентиля возрастного распределения показателя). По данным ЭКГ-исследования признаков врожденных пороков сердца не выявлено. Установлена минимальная аортальная недостаточность, клапан аорты трехстворчатый, створки не изменены. Морфометрические параметры сердца, сократительная функция миокарда в пределах нормы.

Тредмил-тест показал отсутствие нарушений сердечного ритма и проводимости, тип гемодинамики при физической нагрузке нормотонический, толерантность к физической нагрузке нормальная. При проведении холтеровского мониторинга ЭКГ в течение суток регистрировалась умеренная брадикардия, эпизоды миграции водителя ритма. Результаты холтеровского мониторинга ЭКГ в динамике представлены в таблице.

При проведении клиноортостатической пробы на 7-й минуте ортостаза у больной развилось предсинкопальное состояние, которое сопровождалось снижением артериального давления до 74/48 мм рт.ст., на ЭКГ регистрировалась синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений 57—65 в минуту. Установлен асимпатикотонический вариант клиноортостатической пробы. При проведении провокационной вегетативной пробы с венепункцией у ребенка развилось предсинкопальное состояние, в момент которого на ЭКГ документирована остановка синусового узла длительностью 2824 мс.

На основании результатов проведенного обследования был поставлен предварительный диагноз: синдром слабости синусового узла, I вариант (синусовая брадикардия, эпизоды миграции водителя ритма), вегетососудистая дистония по ваготоническому типу. Генез синкопальных состояний не удалось установить.

С целью выявления скрытых нарушений сердечного ритма, исключения аритмогенного генеза обмороков рекомендовано проведение внутрисердечного электрофизиологического исследования, имплантация петлевого регистратора ЭКГ (REVEAL). От проведения инвазивного электрофизиологического исследования родители больной отказались. В отделении хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма и электрокардиостимуляции под местной анестезией выполнена имплантация записывающего устройства REVEAL XT 9529.

В июне 2011 г. у больной развилось предсинкопальное состояние в положении лежа на фоне ротавирусной инфекции, рвоты. При считывании информации с REVEAL в момент предсинкопального состояния на ЭКГ документирован каскад асистолий продолжительностью 2100, 4600 и 3500 мс за счет остановки синусового узла.

При повторном проведении тилт-теста (через 1 год после первичного обследования) на 40-й минуте ортостаза развилось типичное синкопальное состояние, которое сопровождалось тоническим напряжением мышц туловища и конечностей. Перед обмороком девочка предъявляла жалобы на головокружение. В момент потери сознания отмечалось снижение частоты сердечных сокращений до 42 в минуту с последующим каскадом асистолий длительностью 3080 и 8229 мс за счет остановки синусового узла (рис. 1). За 50 с до потери сознания артериальное давление начало снижаться и перед развитием асистолии составило 87/28 мм рт.ст. Длительность синкопе — несколько секунд. Артериальное давление восстановилось до нормального значения через 1 мин после прекращения исследования, что клинически сопровождалось нормализацией самочувствия.

В связи с наличием умеренной брадикардии, периодов миграции водителя ритма, зарегистрированной асистолии в момент индуцированных вегетативными пробами синкопальных и предсинкопальных

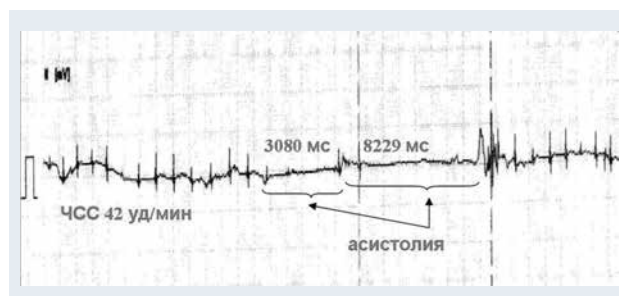


Рис. 1. Фрагмент ЭКГ (отведение II), зарегистрированный в момент приступа потери сознания в ходе выполнения тилт-теста.

Перед обмороком частота сердечных сокращений (ЧСС) снижается до 42 в минуту, на фоне потери сознания регистрируется каскад асистолий длительностью 3080 и 8229 мс за счет остановки синусового узла.

Таблица. Динамика параметров холтеровского мониторирования ЭКГ больной К.

Параметр	28.04.10	04.08.10	31.10.11	02.11.11	14.08.13	14.01.14
ЧСС в минуту:						
средняя дневная	71*	72*	72*	79*	81**	76**
средняя ночная	58 [#]	60 [#]	54 [#]	63 [#]	59 [#]	57 [#]
максимальная	149	129	122	116	133	169
минимальная	42	46	40	49	50	46
Циркадный индекс	1,25	1,20	1,33	1,25	1,37	1,33
Максимум паузы ритма, мс	1667 [^]	1507	2824 ^{^^}	1641	1580 ^{^^}	?
Остановки синусового узла/ синатриальные блокады	—	—	+	—	—	—
АВ-блокада I степени	—	—	—	+	+	?

Примечание. * — Норма 91 в минуту; ** — норма 85 в минуту; [#] — норма 70 в минуту; ^{##} — норма 65 в минуту; [^] — норма до 1500 мс; ^{^^} — норма до 1750 мс; ^{^^^} — остановка синусового узла в момент предсинкопе при взятии крови. ЧСС — частота сердечных сокращений; АВ — атриовентрикулярная.

состояний диагностирован синдром слабости синусового узла, I вариант; вегетососудистая дистония по ваготоническому типу; синкопальные состояния рефлекторного генеза (кардиоингибиторный тип с асистолией). Даны рекомендации по немедикаментозной профилактике рецидивов синкопальных состояний: избегание провоцирующих факторов, предотвращение синкопе при появлении предвестников, приемы противостояния, тилт-тренинги, увеличение потребления соли и жидкости, ношение компрессионного трикотажа. Назначены курсы поликомпонентной нейрометаболической терапии (беллатаминал, аминалон, глутаминовая кислота).

При считывании информации с REVEAL через 3 года после имплантации в автоматическом режиме зарегистрирована бессимптомная асистолия (продолжительностью 12 400 мс за счет остановки синусового узла), в момент которой ребенок бодрствовал (рис. 2). При контроле состояния ребенка в январе 2014 г. после курсов нейрометаболической терапии жалоб на периоды слабости, синкопальные и предсинкопальные состояния не было. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой 78–82 в минуту (50-й перцентиль возрастного распределения показателя).

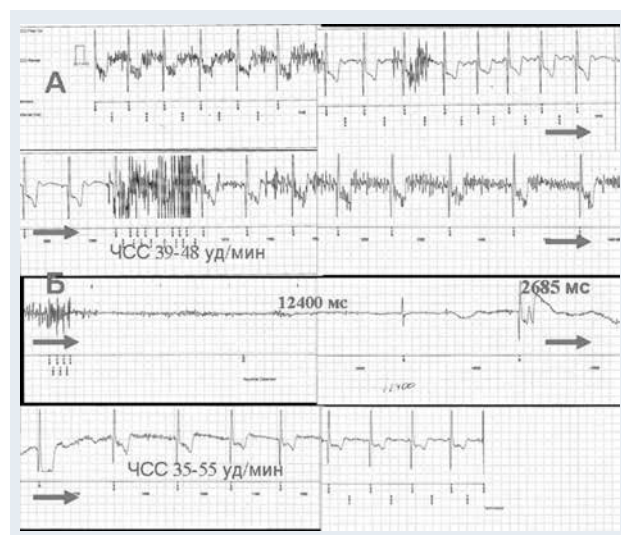


Рис. 2. Фрагмент ЭКГ, зарегистрированный петлевым регистратором ЭКГ REVEAL в период бодрствования.

А — постепенное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) синусового ритма до 39–48 в минуту; Б — асистолия 12 400 мс за счет остановки синусового узла с последующим выскальзывающим комплексом с паузой ритма 2685 мс. Спонтанное восстановление синусового ритма с ЧСС 35–55 в минуту.

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном клиническом наблюдении демонстрируется диагностический поиск механизма синкопальных состояний, протекающих с асистолией, у подростка с нарушением функции синусового узла.

При первичном анализе клинических проявле-

ний обмороков однозначно определить их патогенез не представлялось возможным. Отсутствие видимых провоцирующих факторов, наличие предвестников в виде слабости и головокружения, потеря сознания в положении сидя, травматизация во время обморока, кратковременность обморочных состояний могут быть характерны как для рефлекторных, так и для аритмогенных синкопе. Выявленное умеренное нарушение функции синусового узла не позволяло исключить аритмогенный генез синкопе, в то время как развитие предсинкопе в момент клиноортостатической пробы с урежением сердечных сокращений до 65–57 в минуту и снижением артериального давления до 74/48 мм рт.ст. указывало на возможный рефлекторный механизм обмороков. Отрицательный результат тилт-теста также не позволял исключить рефлекторный компонент в патогенезе синкопальных состояний. С целью выявления скрытых нарушений сердечного ритма проведена имплантация петлевого регистратора ЭКГ (REVEAL).

При последующем наблюдении и обследовании были зарегистрированы асистолии, ассоциированные с индуцированными предсинкопе в момент венопункции (2824 мс) и синкопе в ходе выполнения тилт-теста (3080 и 8229 мс). Таким образом, были получены данные, свидетельствующие о рефлекторном механизме обмороков.

Различные варианты ответа на тилт-тест у подростка в приведенном наблюдении вполне закономерны. Воспроизводимость положительного результата тилт-теста у детей достигает 74–88%, отрицательного — 84% [9, 10]. При этом асистолия воспроизводится только в 36% случаев, а в 24% случаев имеет место положительный результат тилт-теста без регистрации асистолии [11]. Вероятность спонтанного кардиоингибиторного синкопе у больных с кардиоингибиторным обмороком, индуцированным при проведении тилт-теста, достигает 80% [12]. Следовательно, повторное проведение тилт-теста целесообразно больным с неустановленным механизмом синкопе после первичного обследования.

Одним из симптомов IV варианта синдрома слабости синусового узла является астенический синдром, снижение когнитивных функций в связи с хронической гипоксией, ассоциированной с частыми длительными асистолиями [7]. В нашем случае за 3 года непрерывной регистрации ЭКГ при помощи REVEAL у подростка имели место всего два эпизода длительной асистолии, при неоднократном проведении холтеровского мониторинга ЭКГ отсутствовали признаки прогрессирования синдрома слабости синусового узла. На фоне курсов поликомпонентной нейрометаболической терапии у девочки исчезли жалобы на частую головную боль, головокружение при переходе в ортостаз, метеочувствительность, плохую переносимость душных помещений. Таким

образом, учитывая вышесказанное, можно сделать вывод о наличии вегетативной дисфункции в сочетании с дисфункцией синусового узла и о рефлекторном механизме синкопе.

При определении дальнейшей тактики лечения подобных больных обсуждается вопрос о необходимости имплантации электрокардиостимулятора. Согласно рекомендациям Американского общества кардиологов [13], абсолютными показаниями для постоянной электрокардиостимуляции взрослым больным с рефлекторными синкопе являются: синдром каротидного синуса с асистолией >3 с; рецидивирующие кардиоингибиторные обмороки без четких провоцирующих факторов с асистолией ≥ 3 с. Тогда как в абсолютные показания к имплантации электрокардиостимулятора для детей включена только симптомная брадикардия/асистолия при синдроме слабости синусового узла. В нашем случае отсутствовали признаки прогрессирующе-

го нарушения функции синусового узла, обмороки больная всегда предчувствовала, в связи с этим абсолютные показания для имплантации электрокардиостимулятора отсутствовали.

Зарегистрированная в ходе длительного мониторинга ЭКГ асистолия продолжительностью 12 400 мс была единичной, не сопровождалась клиническими проявлениями, в связи с чем не являлась показанием для проведения постоянной электрокардиостимуляции.

В литературе нет данных о причинах различий в индивидуальной переносимости длительной асистолии. В нашем случае у девочки суммарная асистолия в момент спонтанного предсинкопе была короче бессимптомной асистолии на 2 с. Таким образом, вопрос качественного и количественного определения степени чувствительности головного мозга к длительной асистолии для уточнения прогноза жизни остается открытым и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Школьников М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М 1999; 230. (Shkolnikova M.A. Life-threatening arrhythmias in children. Moscow 1999; 230.)
2. Полякова Е.Б. Прогностическое значение синусовой брадикардии при различных вариантах течения синдрома слабости синусового узла у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 30. (Polyakova E.B. Prognostic significance of bradycardia in different variants of sinus node dysfunction: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2007; 30.)
3. Егоров Д.Ф., Адрианов А.В. Диагностика и лечение брадикардии у детей. Ст-Петербург: Человек 2008; 320. (Egorov D.F., Adrianov A.V. Diagnosis and treatment of bradycardia in children. St-Petersburg: Chelovek 2008; 320.)
4. Moya A., Sutton R., Ammirati F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J 2009; 30: 21: 2631—2671.
5. Лебедева В.К., Егоров Д.Ф., Воронцов И.М. и др. Электрофизиологические показатели функции синусно-предсердного узла и предсердно-желудочкового соединения у детей. Вестн аритмол 2002; 25: 203—206. (Lebedeva V.K., Egorov D.F., Voroncov I. M. et al. Electrophysiological parameters of function of the sinus node the atrio-ventricular node. Vestn aritmol 2002; 25: 203—206.)
6. Fenrich A.L., Denfield S.W., Garson A. Sudden death in children. In: M. Akhtar, R.J. Myerburg, J.N. Ruskin (eds). Sudden Cardiac Death: Prevalence, Mechanisms, and Approaches to Diagnosis and Management. New York: Williams & Wilkins 1994; 258—273.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Екатеринбург: Фолиант 2007; 672. (Kushakovskij M.S. Arrhythmias. Ekaterinburg: Foliant 2007; 672.)
8. Школьников М.А., Вахмистрова Т.А., Кравцова Л.А. и др. Эффективность ревил-диагностики причин потери сознания у детей. Кардиология 2012; 9: 36—43. (Shkolnikova M.A., Vakhmistrova T.A., Kravcova L.A. et al. Effectiveness of Reveal Diagnostics in Evaluation of Syncope in Children. Kardiologiya 2012; 9: 36—43.)
9. Alehan D., Uner A., Ayabakan C. et al. Reproducibility of the head-up tilt test results in children with vasovagal syncope. Int J Cardiol 2003; 88; 1: 19—25.
10. Cohen G.A., Lewis D.A., Berger S. Reproducibility of head-up tilt-table testing in pediatric patients with neurocardiogenic syncope. Pediatr Cardiol 2005; 26; 6: 772—774.
11. Foglia-Manzillo G., Romano M., Corrado G. et al. Reproducibility of asystole during head-up tilt testing in patients with neurally mediated syncope. Europace 2002; 4; 4: 365—367.
12. Brignole M., Sutton R., Menozzi C. et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. Eur Heart J 2006; 27: 1085—1092.
13. Epstein A.E., Di Marco J.P., Ellenbogen K.A. et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. Circulation 2008; 117: 350—408.

Поступила 05.03.13

Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией

М.С. Игнатова, В.В. Длин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Hereditary kidney diseases running with hematuria

M.S. Ignatova, V.V. Dlin

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

На основании собственных исследований и данных литературы рассмотрены современные представления о наследственных нефропатиях, протекающих с гематурией, — синдроме Альпорта, болезни тонких базальных мембран, С3-гломерулонефрите и др.

Ключевые слова: дети, гематурия, синдром Альпорта, болезнь тонких базальных мембран, С3-гломерулонефрит, молекулярная генетика.

Based on their studies and the data available in the literature, the authors consider current views on hereditary nephropathies running with hematuria, such as Alport syndrome, thin basement membrane disease, C3 glomerulonephritis, etc.).

Key words: children, hematuria, Alport syndrome, thin basement membrane disease, C3 glomerulonephritis, molecular genetics.

Гематурические нефропатии, по-видимому, имеет смысл ставить на первое место среди наследственных нефропатий, так как уже в 1902 г. L. Gutrie описал семейный случай гематурии. Наследственная гематурическая нефропатия не редкость. В различных регионах она встречается в 1–10% случаев [1]. Проследив за течением заболевания в семье, которую наблюдал L. Gutrie, A. Alport в 1927 г. обратил внимание на частое сочетание гематурии с тугоухостью и развитием уремии чаще у мужчин, чем у женщин. С именем Альпорта связывают в последующие годы название наследственного нефрита — синдром Альпорта.

Известен дисморфизм эритроцитов [2]. Особенно ярко он выражен у больных с наследственными нефропатиями. Однако нам приходилось наблюдать типичную картину дисморфизма эритроцитов и при нефротическом синдроме [3]. Дисморфизм возникает при проникновении эритроцитов через истонченную гломерулярную базальную мембрану. В 80-е годы прошлого столетия L. Jai-Trung и соавт. (1983) [4] экспериментально показали, как происходит проникновение эритроцитов через гломерулярную базальную мембрану, а в начале XXI века это было подтверждено при электронной микроскопии почечного биоптата [5].

Микроскопическая гематурия гломерулярной

природы характерна для гетерогенной группы состояний, которые могут быть либо спорадическими и приобретенными, либо семейными и наследственными, обусловленными разными генами. Некоторые из этих генов до сих пор неизвестны. Наследственные болезни могут иметь характер доминантных, когда происходит передача мутантного гена как бы «по вертикали» и частота пораженных достигает 50%; рецессивных, при которых болезнь развивается как бы по «горизонтали», с частотой пораженных sibсов 25% и сцепленных с X-хромосомой, когда болезнь от отца передается только дочерям. Этот вариант патологии характерен для синдрома Альпорта.

Синдром Альпорта (наследственный нефрит) — неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих коллаген IV типа базальных мембран, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения. Впервые случаи семейной гематурии были описаны в 1902 г. В отечественной литературе впервые подробное описание этого заболевания появилось в 60-е годы XX века, а в 1978 г. была защищена докторская диссертация В. В. Фокеевой, посвященная клинико-лабораторным проявлениям наследственного нефрита. Большое внимание обращалось на внешние стигмы дизэмбриогенеза, которые в литературе обычно обозначаются малыми аномалиями развития. Еще до открытия мутации генов, отвечающих за структуру и функцию одного из главных компонентов базальных мембран — коллагена IV типа, наши работы, касающиеся строения гломерулярной базальной мембраны и выявленных

© М.С. Игнатова, В.В. Длин, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:82–90

Адрес для корреспонденции: Игнатова Майя Сергеевна — д.м.н., проф., гл.н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зав. указанным отделением

специфических биохимических сдвигов, позволяли высказываться в пользу того, что наследственный нефрит — это патология соединительной ткани [6].

В 1927 г. А. Alport обратил внимание на более частое и раннее развитие уремии при семейной гематурии у мужчин, чем у женщин. Однако в XXI веке при наблюдении за женщинами из семьи с синдромом Альпорта было отмечено, что после 40 лет у них начинает снижаться функция почек [7]. С расшифровкой генетического дефекта стало возможным говорить о синдроме Альпорта как о генетически детерминированной патологии коллагена IV типа. Термины «наследственный нефрит» и «синдром Альпорта» — синонимы.

Эпидемиология. Частота синдрома Альпорта в популяции составляет 1:5000. Он служит причиной 1% всех случаев хронической почечной недостаточности у жителей Европы; 2,3% случаев почечной трансплантации проводится больным с данным синдромом [8]. Наследственный нефрит описан у представителей всех рас на всех континентах. Встречается заболевание очевидно чаще, чем описывается, в связи с различной пенетрантностью и экспрессивностью генов, мутация которых его обуславливает. Частота различных вариантов синдрома Альпорта (аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного) неодинакова в различных популяциях. По эпидемиологическим данным, полученным нами в 70—80-х годах прошлого столетия, в России частота наследственного нефрита среди детской популяции составляла 17:100 000 населения [9].

Классификация. До установления генетического дефекта наиболее распространенным было выделение наследственного нефрита без тугоухости и синдрома Альпорта, т.е. наследственного нефрита с патологией слуха. Идентификация в качестве генетической основы наследственного нефрита гена, кодирующего α_3 -цепь коллагена IV типа, сделала ненужным выделение клинических вариантов с тугоухостью и без нее. В литературе термин «синдром Альпорта» употребляется для всех клинических вариантов заболевания.

Классификация синдрома Альпорта в настоящее время проводится в соответствии с типом наследования:

- Х-сцепленный доминантный (классический);
- аутосомно-рецессивный;
- аутосомно-доминантный.

Проведенные в 70-е годы XX столетия наши исследования у 200 детей с наследственным нефритом из российской популяции [10] показали, что аутосомно-доминантный вариант был у 16%, аутосомно-рецессивный — у 6% больных. У остальных определялся классический Х-сцепленный вариант патологии.

Этиология. Синдром Альпорта — этиологически

гетерогенное наследственное заболевание моногенной природы. Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: *COL4A5*, *COL4A4*, *COL4A3*. При классическом варианте болезни мутация происходит в гене *COL4A5*, расположенном на длинном плече X-хромосомы (Xq22.2)

При одновременной мутации генов *COL4A5* и *COL4A6* развивается синдром Альпорта с лейомиозом пищевода. Мутация, затрагивающая гены *COL4A3* или *COL4A4*, расположенные на хромосоме 2, характеризуется аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантными вариантами наследования. Могут наблюдаться как делеции — выпадение большей части гена (рис. 1), так и точковые мутации (рис. 2). Однонуклеотидные замены аминокислот, обнаруженные у наблюдаемых нами больных, вошли в международную копилку мутаций гена *COL4A5* [11]. При делеции значительного участка гена обычно отмечается тяжелое течение заболевания с поражением не только почек, но и органов слуха и зрения, с ранним развитием хронической почечной недостаточности. При однонуклеотидной замене аминокислоты в гене коллагена IV типа заболевание протекает легче, нередко выявляется только гематурия, и болезнь может иметь благоприятное развитие. Однако это не исключает возможность тяжелого течения болезни у потомков.

Патогенез. В связи с мутацией гена, ответственного за структуру коллагена IV типа, отмечаются изменения в базальных мембранах, прежде всего клубочковых капилляров. Гломерулярная базальная мембрана — сложное образование, которое состоит из геометрически правильно расположенных молекул коллагена IV типа и полисахаридных компонентов. При мутациях в гене *COL4A5* образование спиральной структуры коллагена нарушается (рис. 3).

На первых этапах развития синдрома Альпорта происходит истончение базальной мембраны, особенно ее средней пластинки lamina densa, одновременно наблюдается расщепление базальной мембраны и появление ее слоистости. Все это является

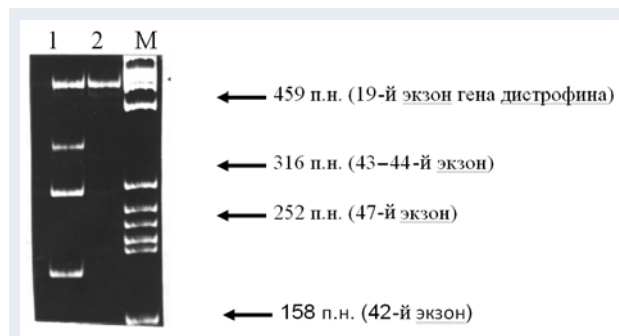


Рис. 1. Мультиплексная амплификация в гене *COL4A5* пробанда семьи В.

Полоса 1 — данные здорового донора; полоса 2 — у пробанда с делецией гена *COL4A5*; М — маркер молекулярной массы; п.н. — пары нуклеотидов.

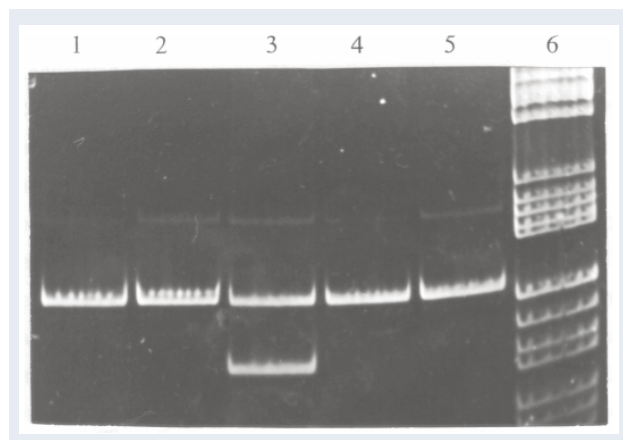


Рис. 2. Метод SSCP в *COL4A5* пробанда семьи Б. для определения точковой мутации.

Полоса 3 — ДНК пробанда семьи Б.; полоса 6 — маркер молекулярной массы; остальные полосы — контроль.

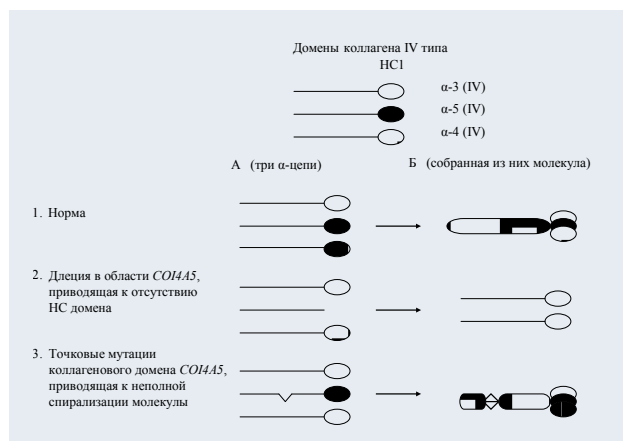


Рис. 3. Образование молекулы коллагена IV типа из нормальных и поврежденных α -цепей.

следствием изменения свойств молекул коллагена. При электронной микроскопии биоптата почки одновременно с тонкими гломерулярными базальными мембранами выявляются утолщенные базальные мембраны с участками просветления, напоминающие пчелиные соты. Базальные мембраны теряют свою структуру, внутри них появляются скопления тонкогранулярного вещества. По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит тяжелая деструкция гломерулярной базальной мембраны с ее дальнейшим утолщением и дистрофией. Изменения касаются базальных мембран не только клубочковых капилляров, но и канальцев, а также мембранных структур внутреннего уха и глаз.

Клинические признаки и симптомы. Для наследственного нефрита (синдрома Альпорта) характерны:

- жалобы на быструю утомляемость, гематурию;
- наличие в родословной случаев синдрома Альпорта или гематурии;
- нарушения слуха и зрения: нарушение слуха

может обнаруживаться с помощью аудиометрии, вызванных потенциалов; у больных выявляются различные аномалии зрения, наиболее характерно наличие лентиконуса;

- при осмотре: бледность, снижение мышечного тонуса, нередко артериальная гипотония, а на поздних стадиях заболевания — артериальная гипертензия; наличие внешних и соматических стигм дизэмбриогенеза (гипертелоризм глаз и сосков, высокое небо, микроаномалии пальцев верхних и нижних конечностей: искривление и укорочение мизинца, сандалевидная щель, синдактилия или тенденция к ней II и III пальцев стопы и др.). Своеобразие дерматоглифики, отличной от других нефропатий;

- изменения в анализах мочи и крови:
 - ✓ гематурия;
 - ✓ возможна лейкоцитурия (обычно определяется лимфоцитурия), носящая абактериальный характер;
 - ✓ протеинурия (обычно появляется при неблагоприятном развитии заболевания; в стадии начинающейся хронической почечной недостаточности может развиваться нефротический синдром);
 - ✓ снижение почечных функций вплоть до развития терминальной хронической почечной недостаточности.

Под нашим наблюдением на протяжении нескольких лет находились двоюродные брат и сестра С., у которых с первого года жизни была обнаружена гематурия. Дед по линии матери и ее родной брат умерли от хронической почечной недостаточности в возрасте до 40 лет (рис. 4). Матери детей (родные сестры) также с детства имели гематурию. При нефробиопсии у сибсов был обнаружен иммунонегативный мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При электронной микроскопии у обоих детей и их матерей обнаружены типичные для синдрома Альпорта изменения гломерулярной базальной мембраны (рис. 5). Окончательное решение о диагнозе у детей было принято после молекулярно-генетического обследования: ДНК-диагностика выявила у обоих детей и их матерей мутацию гена *COL4A5*. Динамическое наблюдение за семьей показало, что у мальчика в 9 лет развилась тугоухость, а с 11 лет отмечалась тенденция к артериальной гипертензии и снижению скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, для диагностики синдрома Альпорта необходимо наличие трех из пяти признаков:

- 1) гематурия или летальный исход от хронической почечной недостаточности в семье;
- 2) гематурия и/или протеинурия в семье;
- 3) специфические изменения базальных мембран клубочков у больного при электронной микроскопии биоптата;
- 4) снижение слуха по данным аудиометрического исследования;
- 5) врожденная патология зрения.

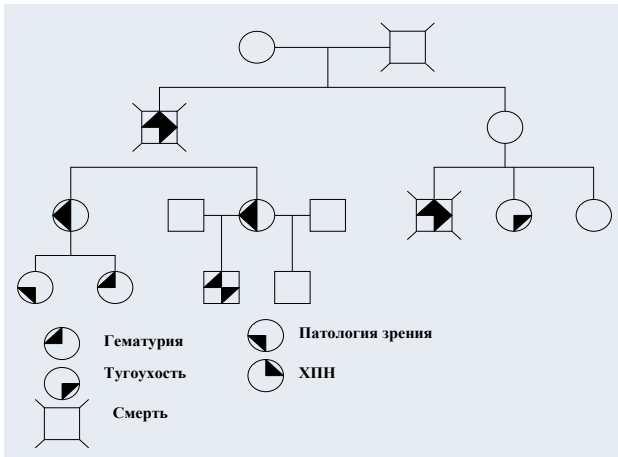


Рис. 4. Фрагмент родословной семьи С. Диагноз: синдром Альпорта.

ХПН — хроническая почечная недостаточность.

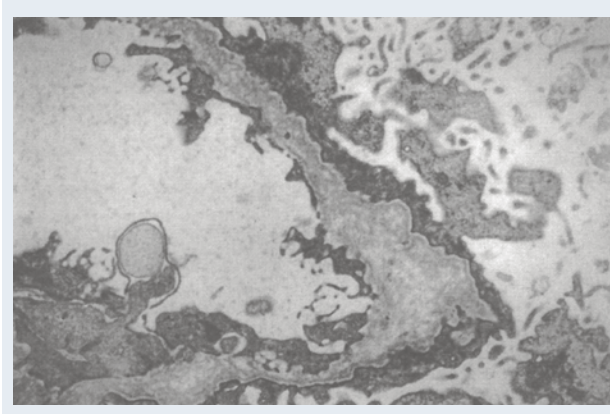


Рис. 5. Электронограмма фрагмента стенки гломерулярного капилляра. Диагноз: синдром Альпорта.

Базальная мембрана расширена, вещество ее просветлено, плотная пластинка выражена слабо. $\times 16\,000$.

Биопсия почек. При подозрении на синдром Альпорта обязательна электронная микроскопия нефробиоптата. Типично выявление утолщенных дистрофичных участков гломерулярной базальной мембраны с их полной деструкцией (см. рис. 5). Из 200 наблюдаемых нами больных диагноз наследственного нефрита был поставлен более чем у 60% на основании наличия типичной родословной, у 40% — на основании данных электронной микроскопии нефробиоптата [12].

Высока диагностическая ценность молекулярно-генетического исследования. В экономически развитых странах считается, что молекулярная диагностика должна предшествовать сравнительно инвазивной чрескожной биопсии почек, особенно в случаях возникновения болезни *de novo*. Наиболее изучены варианты мутации гена *COL4A5*. В последние годы считается закономерным до нефробиопсии проводить кожную биопсию, которая может оказываться информативной для установления диагноза синдрома Альпорта [13].

Дифференциальный диагноз. Синдром Альпорта, прежде всего, дифференцируют с гематурической формой гломерулонефрита. В последнее время наблюдаются случаи сочетания синдрома Альпорта с иммунной гломерулопатией, что более характерно для болезни тонких базальных мембран.

Болезни тонких базальных мембран свойственно аутосомно-доминантное наследование. Электронная микроскопия почечных биоптатов выявляет равномерное истончение базальных мембран клубочковых капилляров.

Сложности могут возникнуть при дифференцировании синдрома Альпорта с нефропатией, связанной с гипопластической дисплазией почек [14]. Однако при прогрессирующем течении нефропатии, связанной с гипопластической дисплазией почек, как правило, хроническая почечная недостаточность развивается раньше, а при нефробиопсии определяются выраженные признаки структурного дизэмбриогенеза, свойственные этой патологии.

Нередко возникает необходимость проведения дифференциального диагноза синдрома Альпорта с дисметаболической нефропатией, протекающей с оксалатно-кальцевой кристаллурией на стадии выраженного интерстициального нефрита, определяемого клинически и при нефробиопсии. При электронной микроскопии типичные признаки синдрома Альпорта отсутствуют.

Обязательно проведение медико-генетического консультирования в семье с синдромом Альпорта. Если в семье несколько детей, причем часть из них, как и мать, страдают синдромом Альпорта, у практически здорового ребенка возможна пресимптоматическая диагностика заболевания на основании молекулярно-генетического исследования и определения унаследованной хромосомы X.

Общие принципы лечения. Специфического лечения синдрома Альпорта нет. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), блокаторами рецепторов к ангиотензину II или комбинация обоих групп препаратов способствует не только предотвращению прогрессирования почечного повреждения, но и, в некоторых наблюдениях, регрессии гломерулосклероза, тубулоинтерстициального и сосудистого поражения при хронической болезни почек [15]. Ренопротективный эффект и-АПФ осуществляется за счет снижения выраженности внутрипочечной вазоконстрикции и внутригломерулярной гипертензии, что приводит к уменьшению выраженности протеинурии. В небольших исследованиях у детей старше 14 лет установлено, что двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы с одновременным использованием и-АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II способствует снижению протеинурии без выраженных побочных эффектов.

Эти исследования проводились при нефропатиях, не имеющих семейного распространения. Применение и-АПФ при синдроме Альпорта с целью замедления прогрессирования заболевания недостаточно изучено. Мы провели контролируемое лечение и-АПФ (энапом) 8 детей с синдромом Альпорта; 8 больных (того же возраста и пола) с аналогичным заболеванием, отказавшихся от данного лечения, составили группу сравнения. Через 2 года оценка эффективности лечения показала, что у детей, получавших и-АПФ, реже нарастала протеинурия, скорость клубочковой фильтрации имела склонность к повышению, а уровень креатинина крови — к снижению, была выражена тенденция к нормализации артериального давления в отличие от группы детей, не получавших энап [16]. В настоящее время фактически все больные с синдромом Альпорта получают и-АПФ. Следует отметить, что при быстром прогрессировании заболевания эффект терапии более значительный, если ренопротекция начата рано, до появления выраженной протеинурии. Этот факт необходимо учитывать при решении вопроса о назначении и-АПФ и блокаторов ангиотензина II детям с синдромом Альпорта.

Основным методом лечения больных с синдромом Альпорта при развитии хронической почечной недостаточности является своевременное проведение почечной трансплантации.

Прогноз. Прогноз синдрома Альпорта зависит от формы заболевания, пола больного: развитие хронической почечной недостаточности чаще отмечается у мужчин, чем у женщин.

Больной Б. 15 лет поступил в клинику с диагнозом: синдром Альпорта, терминальная хроническая почечная недостаточность, мальчику проведена трансплантация трупной почки. Осложнений после трансплантации не было, и с первых недель отмечалось постепенное улучшение гомеостатических параметров. Полная реабилитация наступила через год после трансплантации. Он закончил техникум, работал, женился, имел дочь. Через 15 лет после трансплантации самовольно отменил иммуносупрессанты, после чего наступило отторжение трансплантата.

Дочь больного Б. наблюдается с первых месяцев жизни, когда у нее была выявлена гематурия. Девочка хорошо развивается, у нее имеется лишь небольшое снижение тубулярных почечных функций. После двухлетнего возраста семья перестала контактировать с сотрудниками нефрологического отделения.

Таким образом, терминальная хроническая почечная недостаточность развилась у больного с синдромом Альпорта в подростковом возрасте, своевременная трансплантация трупной почки и систематическое использование на протяжении 15 лет иммуносупрессивной терапии сопровождалось реабилитацией пациента. Однако это не исключило передачу мутантного гена дочери.

Развитие синдрома Гудпасчера после трансплантации почек возможно, если при пересадке почки здорового донора в крови у реципиента появляются антитела к антигенам, отсутствующим до почечной трансплантации. Однако это осложнение встречается нечасто.

Болезнь тонких базальных мембран

Терминология и эпидемиология. Болезнь тонких базальных мембран — генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, зависящая от мутации генов коллагена IV типа *COL4A4/COL4A3*, проявляющаяся гематурией, в большинстве случаев не имеющая тенденции к прогрессированию, поэтому нередко называемая «семейной доброкачественной гематурией».

Патогенез и данные нефробиопсии. В связи с этиологической связью болезни тонких базальных мембран с мутацией генов *COL4A4/COL4A3* патогенез заболевания близок тому, что наблюдается при синдроме Альпорта. Однако признаки дизэмбриогенеза базальных мембран ограничиваются их истончением. Как показали исследования, в норме толщина базальных мембран клубочковых капилляров находится в пределах 321 ± 56 нм, т.е. нижняя граница нормы составляет 256 нм [17]. У больных с болезнью тонких базальных мембран отмечается выраженный дисморфизм эритроцитов, превышены показатели, которые выявляются при несемейной спонтанной гематурии [18]. Для прохождения дисморфных эритроцитов через тонкую базальную мембрану достаточна величина пор в пределах 2,25 нм, причем деформированный эритроцит как бы ввинчивается в базальную мембрану.

Клиническая характеристика. Основным клиническим проявлением болезни тонких базальных мембран является гематурия, которая наблюдается пожизненно; при этом, как правило, не отмечается снижения почечных функций. Правда, динамическое наблюдение за пациентами с рассматриваемым заболеванием показало, что в некоторых случаях, уже у взрослых, отмечается развитие почечной недостаточности. Это заставляет относиться с осторожностью к определению «доброкачественная семейная гематурия» [19]. Болезнь тонких базальных мембран может быть предрасполагающим фактором к развитию иммунной нефропатии. Эмбрионально измененные базальные мембраны были основой для развития гломерулонефрита, особенно IgA-нефропатии, что показано на основании анализа 487 биопсий [20]. Нами проанализированы варианты клинической картины у детей с тонкими базальными мембранами (при электронной микроскопии более 50% гломерулярных базальных мембран были истончены). У всех больных была гематурия, но в отдельных случаях она сочеталась с протеинурией, в том числе с развитием нефротического синдрома [21].

Под нашим наблюдением находится мальчик И.,

у которого с 6 лет отмечалась изолированная микрогематурия. У матери поставлен диагноз мочекаменной болезни. Микрогематурия выявлена у мальчика случайно, расценивалась как проявление интерстициального нефрита. Гематурия персистировала, усиливаясь после респираторных инфекций. В 12 лет появилась пастозность век и голеней. Белок мочи — 0,165 г/л. Поставлен диагноз гломерулонефрита и проведено лечение преднизолоном. Пастозность и протеинурия исчезли, гематурия сохранялась. В 13 лет обратились в нефрологическую клинику нашего института. Обращало на себя внимание более 5 малых аномалий развития, имелся пролапс митрального клапана. В моче трудно сосчитываемые эритроциты, белок 0,099 г/л. Снижены показатели аммио- и ацидогенеза, выявлены никтурия, повышение уровня фибриногена, циркулирующих иммунных комплексов в крови. Ни у мальчика, ни у ближайших родственников нарушений слуха не выявлено. Микрогематурия не имела семейного распространения.

При ультразвуковом исследовании выявлены диффузные изменения почечной паренхимы. По поводу имеющегося хронического тонзиллита была проведена тонзиллэктомия, но микрогематурия сохранялась. Постепенно нарастала протеинурия, имелась тенденция к артериальной гипертензии. С предположительным диагнозом болезни тонких базальных мембран, гломерулонефрита была проведена нефробиопсия. При светооптическом исследовании — мезангиопролиферативный гломерулонефрит с очаговым гранулярным свечением С3 на базальных мембранах. При электронной микроскопии диффузное истончение базальных мембран (от 50 до 150 нм) (рис. 6). Трехслойность мембран не прослеживалась, имелась их складчатость. Подоциты и эндотелиоциты отечны, вакуолизированы. В просветах капилляров значительное количество эритроцитов.

Диагноз: мезангиопролиферативный гломерулонефрит; болезнь тонких базальных мембран.

Таким образом, у ребенка с тонкими базальными мембранами развился иммунный гломерулонефрит. Предрасполагающим фактором к развитию гломерулонефрита могла быть болезнь тонких базальных мембран. Больному назначен энзп. На фоне этой терапии через 6 мес — протеинурия и артериальная гипертензия не определялись, гематурия сохранялась. В свете современных исследований С3-нефропатии возможен пересмотр диагноза.

Лечение. Когда стоит вопрос о терапевтической тактике по отношению к больному с болезнью тонких базальных мембран и изолированной гематурией, целесообразно исследование функционального состояния почек. Должно проводиться лечение интеркуррентных заболеваний. Повторные вирусные и бактериальные инфекции могут привести к развитию иммунной нефропатии при болезни тонких

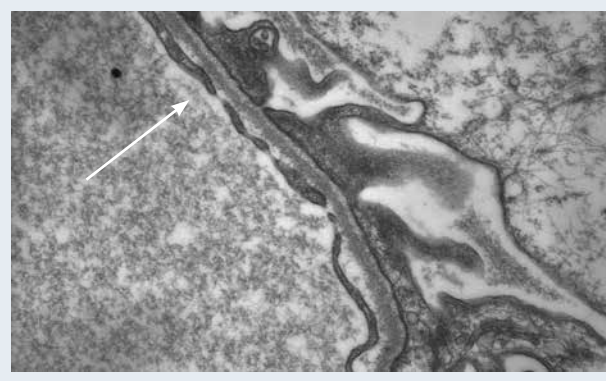


Рис. 6. Морфологическое исследование нефробиоптата больного И., 1987 г. рождения.

Электронная микроскопия. $\times 20\,000$. Стрелкой указано истончение гломерулярной базальной мембраны.

базальных мембран, что требует назначения иммуносупрессивной терапии наслонившегося гломерулонефрита. Нами при сочетании болезни тонких базальных мембран с гломерулонефритом при тенденции к прогрессированию заболевания для коррекции склеротических изменений в почках назначается и-АПФ. При этом отмечается уменьшение или исчезновение протеинурии, артериальной гипертензии, но гематурия сохраняется.

Прогноз. Прогноз обычно благоприятный, недаром существует термин «доброкачественная семейная гематурия». Однако диспансерное наблюдение необходимо, так как, во-первых, в некоторых случаях под маской болезни тонких базальных мембран скрывается синдрома Альпорта, во-вторых, возможно наслоение гломерулонефрита, требующего иммуносупрессивного лечения, и, в-третьих, существуют данные о возможном прогрессировании болезни тонких базальных мембран вплоть до развития почечной недостаточности у взрослых людей.

CFHR5 нефропатия/изолированный С3-гломерулонефрит

Одним из недавних генетических открытий в семейной гематурии было описание наследственного С3-гломерулонефрита как результата мутации гена *CFHR5* (*CFHR5* нефропатия). С. Deltas и соавт. (2013) [22] представили наблюдение за 21 семьей на Кипре, считая, что это эндемичная патология. Однако подобное заболевание было описано и в других странах, о чем те же авторы писали в 2012 г. [23]. Заболевание связано с мутацией гена *CFHR5*, принадлежащего семейству пяти генов (*CFHR5* 1—5), расположенных на хромосоме 1q32, кодирующих белки, которые принимают участие в регуляции альтернативного пути активации комплемента. *CFHR5* связывает С3b и локализуется в гломерулярных отложениях у больных с гломерулонефритом. Эта новая форма микрогематурии была описана ранее, но ее наследственная природа и патофизиологиче-

ская связь с системой альтернативного пути активации комплемента были неизвестны. Аналогично мезангиальная С3-гломерулопатия была известна с 80-х годов прошлого века, в то время как совсем недавно были выявлены мутации с потерей функции в важных регуляторных белках, таких как CFH (фактор Н комплемента), фактор I комплемента и мембранный кофактор, у пациентов с наследственными нефропатиями, характеризующимися изолированными С3 мезангиальными депозитами.

В последнее время активно изучается во всем мире атипичный гемолитико-уремический синдром [24]. При этом заболевании может быть выражена микрогематурия [25]. Стало очевидным, что в этих случаях причиной микрогематурии являются мутации в ряде генов комплемента — CFH, CFHR5, комплементарного фактора 1 (CF10), CD46 (MCP), CFB, комплементарного компонента 3 (C3) и тромбомоделина (TNBO). При нефропатиях, связанных с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, одновременно с микрогематурией, как правило, выявляется нефротический синдром.

Под нашим наблюдением находится *Марьяна Б.*, 13,5 лет, из Кабардино-Балкарии. В семье заболеваний органов мочевой системы не выявлено. Девочка родилась в срок с массой 2800 г, в 3 года был диагностирован острый пиелонефрит, проводилось лечение антибиотиками. Рецидивов не было. В связи с повторными ангинами в возрасте 11 лет проведена тонзиллэктомия. В 13 лет после ОРВИ отметили, что моча стала розового цвета, появились отеки лица и живота, боли в животе, головная боль, артериальное давление 140/100 мм рт.ст. Выявлена протеинурия (3,28 г/л), эритроцитурия до 7, лейкоцитурия до 25–30 в поле зрения, белок крови 41,6 г/л. Поставлен диагноз: острый гломерулонефрит. Лечение преднизолоном (40 мг/сут) эффекта не дало, проведено лечение метипредом внутривенно и циклофосфаном. Наблюдалось улучшение состояния.

При обследовании в нашей клинике отмечались нормальные анализы мочи. Исчезла гипопроteinемия, сохранялось повышение в крови уровня холестерина и триглицеридов, скорость клубочковой фильтрации 112 мл/мин. Выявлено снижение функции почек по тубулярному типу, снижение величины С3 фракции комплемента до 25,6 мг/дл. Анализы на системную патологию отрицательные. При повторном поступлении в клинику в возрасте 14 лет проведена нефробиопсия. При световой микроскопии из 21 клубочка 3 — полностью склерозированы, 4 — с явлениями фокально-сегментарного гломерулосклероза. Изменения в нефробиоптате мезангиопролиферативного характера. При иммунофлюоресценции: С3, крупногранулярный в мезангии, что соответствует С3-гломерулонефриту. При электронной микроскопии получены данные, характерные для мем-

бранопролиферативного гломерулонефрита II типа (болезнь плотных депозитов).

Таким образом, случаи мембранопротиперативного гломерулонефрита у некоторых больных, описанные С. Deltas и соавт. (2013), и мембранопротиперативного гломерулонефрита II типа, выявленного у ребенка в приведенном наблюдении, позволяют предположить, что эта форма гломерулопатии, возможно, имеет связь с генетическими факторами и обусловлена мутациями в системе комплемента. Не исключено, что при нарушениях в системе комплемента возможно развитие патологии, к которой относится и С1q-нефропатия, при которой выражены микрогематурия и нефротический синдром [26].

Под нашим наблюдением находится *Софья С.*, 3 лет, из Подмосковья. Девочка из семьи, где у бабушки по линии матери мочекаменная болезнь и бронхиальная астма. Беременность у матери протекала с угрозой прерывания. В возрасте 2 лет у девочки отмечались повторные явления инфекции мочевой системы. Лечилась антибактериальными средствами. В 3 года при поступлении в детский сад в анализе мочи до 100 эритроцитов в поле зрения, белок — 3,3 г/л. При поступлении в местную больницу сохранялась микроскопическая гематурия, обнаружены лабораторные признаки нефротического синдрома. При поступлении в нашу клинику выражен гормонорезистентный нефротический синдром. При нефробиопсии определялся фокальный сегментарный гломерулосклероз и кистозные изменения канальцев с отслойкой щеточной каемки. В связи с обнаружением при иммунофлюоресценции положительной реакции на С1q, вероятно, у ребенка имеет место С1q-нефропатия.

В виде заключения необходимо отметить, что дифференцировать микрогематурии в раннем детском возрасте при синдроме Альпорта (как X-сцепленном, так и аутосомно-рецессивном), при болезни тонких базальных мембран, при CFHR5 нефропатии и других формах семейной гематурии с пока еще неизвестными причинами — очень сложная задача. Существенное значение имеет анализ родословной для определения типа наследования; возраста, в котором у других членов семьи появилась протеинурия, хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность; наличия сенсоневральной глухоты и нарушения зрения у родственников.

Исследования должны включать нефробиопсию и молекулярно-генетический анализ с целью выявления мутаций генов COL4 или CFHR5. Эти исследования должны быть проведены не только больному, но также его родителям и сибсам.

В последнее время в нашей нефрологической клинике обследуется много больных, у которых в первые месяцы после рождения отмечается микрогематурия, усиливающаяся после ОРВИ. Предполагается

наличие IgA-нефропатии, которая подтверждается при проведении почечной биопсии. Болезнь Берже по существующим классическим меркам не относится к наследственным заболеваниям, хотя и высказывается возможность генетического предрасположения, которое реализуется при воздействии вирусной инфекции при ОРВИ. X. Zhou и соавт. (2013) [27] показали, что 25% генов *FCGR* при их полиморфизме создают основу для предрасположенности к IgA-нефропатии. Наиболее выраженная ассоциация IgA-нефропатии отмечалась с вариантами *FCGR2B* rs12118043 ($p = 8,74 \cdot 10^{-3}$, OR 0,76; 95% CI 0,62—0,93) и *FCRLB* rs4657093 ($p = 2,28 \cdot 10^{-3}$, OR 0,77; 95% CI 0,65—0,91). Таким образом, хотя болезнь Берже нельзя отнести к генетически детерминированным нефропатиям, но выявленный полиморфизм генов *FCGR* намечает пути дальнейшего изучения предрасположенности к этой патологии.

Среди орфанных заболеваний привлекает внимание болезнь Фабри, при которой также выявляется микрогематурия [28]. Типичным признаком болезни служит ангиокератома, но при развитии почечного синдрома характерно появление микроскопической гематурии. Нужно ли относить эту вазопатию к болезням с типичной микрогематурией — вопрос, требующий специального изучения.

Касаясь генетических аспектов, которые в настоящее время хорошо изучены при болезни Фабри, необходимо остановиться на следующем:

мать — носитель гена этого заболевания имеет 50% шансов передать его своим потомкам, независимо от их пола. Мальчики — гемизиготы гена болезни Фабри неизбежно будут больными, а девочки — гетерозиготы передадут мутантный ген своему потомству с вероятностью 50% и сами могут развить спектр проявлений болезни от едва уловимых до явных. Лица мужского пола с болезнью Фабри не передадут мутантный ген своим сыновьям, но его унаследуют все потомки женского пола. Ген *GLA* (α-галактозидаза А) болезни Фабри локализован на длинном плече хромосомы X (локус Xq22.1). Он состоит из 7 экзонов. Дефект гена *GLA* весьма гетерогенен, и количество его мутаций в настоящее время насчитывает более 450.

Для синдрома врожденных аномалий почек и мочевых путей (CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract) наиболее характерна лейкоцитурия, однако у некоторых больных наблюдается микрогематурия [29]. Очевидно, что дальнейшие исследования установят значение данного синдрома как причины микрогематурии.

Таким образом, типичными наследственными гематурическими нефропатиями остаются синдром Альпорта и болезнь тонких базальных мембран. Остальные заболевания, при которых микрогематурия нередко оказывается первым признаком, особенно протекающим с нефротическим синдромом, требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang Y.Y., Savage J. The epidemiology of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25: 3: e163—170.
2. Fogazzi G.B., Edefonti A., Garigali G. et al. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 7: e1093—1100.
3. Клембовский А.И. Анатомо-гистологическая характеристика почек у детей. Клиническая патоморфология нефропатий. Детская нефрология. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищева Л: Медицина 1989; 27—59. (Klembovskij A.I. The Anatomic-histologic characteristic of kidneys at children. Clinical pathomorphology of nephropathies. In: Children's nephrology. M.S. Ignatova, Ju.E. Vel'tishhev (eds). L: Medicina 1989; 27—59.)
4. Jai-Trung L., Hiroyoshi W., Hiroshi M. et al. Mechanism hematuria in glomerular disease. *Kidney Int Nephron* 1983; 35: e68—72.
5. Collar J.E., Ladva S., Cairns T.D. et al. Red cells traverse through thin glomerular basement membranes. *Kidney Int* 2001; 59: 6: e2069—2072.
6. Veltishev Y., Ignatova M., Ananenko A. et al. Hereditary nephritis and hypoplastic dysplastic nephropathy: hydroxylysin glycoside excretion and glomerular basement membranes. *Int J Pediatr Nephrol* 1983; 4: 3: e149—154.
7. Rheault M.N. Women and Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1: e41—46.
8. Atkin C.L., Gregory V.S., Border W.A. Alport syndrome. In: R.W. Schrier, C.M. Cottschalk (eds.) *Diseases of the Kidney*. 4th ed. Boston: Little 1989; 233.
9. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатологические факторы развития нефропатий). М 1996; 61. (Vel'tishhev Ju.E., Ignatova M.S. Preventive nephrology (genetic and ecopathological factors of development of nephropathy). M 1996; 61.)
10. Фокеева В.В. Наследственный нефрит. Детская нефрология: руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищева. Л: Медицина 1989; 244—256. (Fokeeva V.V. Hereditary nephrite. Children's nephrology. M.S. Ignatova, Ju.E. Vel'tishhev (eds). L: Medicina 1989; 244—256.)
11. Tverskaya S.M., Tcalicova F.D., Ignatova M.S. Substitution of alanine 1498 to aspartate in non domain of L5/Y1/ collagen chain associated with adultonset X-linked Alport syndrome. *J Hum Mutat* 1996; 6: 2: e149—150.
12. Игнатова М.С., Цаликова Ф.Д. Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М: Медицина 2000; 340—345. (Ignatova M.S., Calikova F.D. Hereditary nephrite. (Alport syndrome) In: Nephrology. I.E. Tareeva (ed). M: Medicina 2000; 340—345.)
13. Gubler M.C., Tcalicova F. Alport syndrome and other familial haematurias. *ESPN Handbook* 2000; 208—213.
14. Харина Е.А. Дегтярева Э.М., Кожухова О.А. и др. Клинические варианты гипопластической дисплазии почек у детей. Педиатрия 1982; 3: 3—14. (Harina E.A. Degtjareva Je.M., Kozhuhova O.A. et al. Clinical variants of hypoplastic

- dysplasia of the kidney in children. *Pediatr* 1982; 3: 3—14.)
15. Remuzzi A., Gagliardini E., Sangalli F. et al. ACE inhibition reduces glomerulosclerosis and regenerates glomerular tissue in a model of progressive renal disease. *Kidney Int* 2006; 69: 124—154.
 16. Игнатова М.С., Конькова Н.Е., Курбанова Х.И. Клинические проявления прогрессирования наследственного нефрита в детском возрасте и возможности ренопротективного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Рос вестн перинатол и педиат* 2007; 1: 31—36. (Ignatova M.S., Kon'kova N.E., Kurbanova H.I. Clinical manifestations of hereditary nephrite progressing in children and possibility of renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ros vestn perinatol i pediat* 2007; 1: 31—36.)
 17. Rayat J., Joshi K., Sakhuja V. et al. Glomerular basement membrane thickness in normal adults and its application to the diagnosis of thin basement membrane disease: an Indian study. *Indian J Pathol Microbiol* 2005; 48: 4: e 453—458.
 18. Meglic A., Kusman D., Jasbec J. et al. Erythrocyte deformability and microhematuria in children and adolescents. *Pediat Nephrol* 2003; 18: e 127—132.
 19. Carasi C., Van't Hoff W., Rees L. et al. Childhood thin GBM disease: review of 22 children with family studies and long-term follow-up. *Pediat Nephrol* 2005; 20: 8: e 1098—1105.
 20. Mandache E., Cherghiceanu M. Ultrastructural defects of the glomerular basement membranes associated with primary glomerular nephropathies. *Ultrastructural Pathology* 2004; 28: 2: e 103—108.
 21. Ignatova M., Prickodina L., Galitsina E. et al. Association of TBMN with glomerulonephritis in children. *Pediat Nephrol* 2006; 21: e1611.
 22. Deltas C., Gale D., Cook T. et al. C3 Glomerulonephritis/CFHR5 Nephropathy Is an Endemic Disease in Cyprus: Clinical and Molecular Findings in 21 Families. *Adv Exp Med Biol* 2013; 734: 189—196.
 23. Deltas C., Gale D., Cook T. et al. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediat Nephrol* 2012; 27: 8: 1221—1231.
 24. Maga T.K., Nishimura C.J., Weaver A.E. et al. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010; 31: 1445—1460.
 25. Lhotta K., Janecke A.R., Scheiring J. et al. A large family with a gain-of-function mutation of complement C3 predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome, microhematuria, hypertension and chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1356—1362.
 26. Vizjak A., Ferluga D., Rozic M. et al. Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 11: 2237—2244.
 27. Zhou X.J., Cheng F.J., Qi Y.Y. et al. FCGR2B and FCRLB Gene Polymorphisms Associated with IgA Nephropathy. *PLoS One* 2013; 8: 4: 61208.
 28. Соболева М.К. Нефропатия при болезни Фабри. Детская нефрология. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. М: МИА 2011; 340—352. (Soboleva M.K. Nephropathy in Fabry disease. Children's nephrology. M.S. Ignatova (ed). Moscow: MIA 2011; 340—352.)
 29. Игнатова М.С. САКУТ-синдром у детей. Обзор литературы. *Педиатрия* 2012; 6: 141—144. (Ignatova M.S. CAKUT syndrome in children. Literature review. *Pediatr* 2012; 6: 141—144.)

Поступила 12.12.13

Роль профиброгенных цитокинов в прогрессировании почечного и сердечно-сосудистого повреждения у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек

С.В. Папизж, В.В. Длин, Т.В. Виноградова, И.В. Леонтьева, К.М. Тутельман, Д.К. Фомин, О.О. Люгай

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Role of profibrogenic cytokines in the progression of renal and cardiovascular lesions in children with autosomal dominant polycystic kidney disease

S.V. Papizh, V.V. Dlin, T.V. Vinogradova, I. V. Leontyeva, K.M. Tutelman, D.K. Fomin, O.O. Lugay

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow; Russian Radiology Research Center, Moscow

Обследованы 39 детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и 12 практически здоровых детей, вошедших в группу контроля. Выявлено повышение уровня моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 в сыворотке крови у больных детей по сравнению с группой контроля. Уровень трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче, а также уровень экскретируемого с мочой моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 статистически значимо не отличались от показателей группы контроля. Установлено повышение экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 у детей с поликистозом почек и увеличением объема почек, а также снижением индекса интегрального захвата по результатам статической нефросцинтиграфии. Показана умеренная прямая корреляция между уровнем моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови, а также сильная обратная корреляция между экскрецией данного цитокина и индексом интегрального захвата. Установлена прямая сильная корреляция между экскрецией моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, трансформирующего фактора роста β_1 и индексом массы миокарда левого желудочка. Обсуждается вопрос об участии профиброгенных цитокинов в процессе почечного и сердечно-сосудистого повреждения у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью.

Ключевые слова: дети, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, трансформирующий фактор роста β_1 , индекс массы миокарда левого желудочка, объем почек.

Thirty-nine children with autosomal dominant polycystic kidney disease and 12 apparently healthy children from a control group were examined. The patients were found to have higher serum levels of monocyte chemoattractant protein-1 than the healthy children. The level of transforming growth factor- β_1 in blood and urine and that of urinary monocyte chemoattractant protein-1 did not significantly statistically differ from the control group. The children with polycystic kidney disease, enlarged kidneys, and lower integral capture index were ascertained to have increased urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1, as evidenced by static nephroscintigraphy. There was a moderate direct correlation between the serum level of monocyte chemoattractant protein-1 and a strong inverse correlation between the urinary excretion of this cytokine and the integral capture index. A strong direct correlation was found between the excretion of monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor- β_1 and the left ventricular mass index. Whether profibrogenic cytokines are involved in renal and cardiovascular lesions in children with autosomal dominant polycystic disease is discussed.

Key words: children, autosomal dominant polycystic kidney disease, monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor- β_1 , left ventricular mass index, kidney volume.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:91–98

Адрес для корреспонденции: Папизж Светлана Валентиновна — н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., руководитель того же отделения

Виноградова Татьяна Владимировна — к.м.н., в.н.с. НИЛ общей патологии того же института

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., рук. отдела патологии сердечно-сосудистой системы того же института

Тутельман Константин Моисеевич — к.м.н., врач функциональной диагностики того же института

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Фомин Дмитрий Кириллович — д.м.н., рук. отдела ядерной и радиационной медицины Российского научного центра рентгенрадиологии

Люгай Ольга Олеговна — врач-радиолог того же отдела

117997 Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек — наследственное заболевание, характеризующееся наличием множественных кист в обеих почках. Частота встречаемости заболевания составляет 1:1000 новорожденных [1]. В структуре причин терминальной стадии хронической почечной недостаточности данное заболевание занимает четвертое место. На его долю приходится 5–10% случаев трансплантаций почек [1, 2]. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь является генетически гетерогенной и обусловлена развитием мутаций как минимум в двух генах — *PKD1* или *PKD2*. Фенотипически две разновидности заболевания идентичны, но различаются возрастом пациентов на момент появления первых клинических признаков и скоростью прогрес-

сирования хронической почечной недостаточности. Более чем у половины пациентов прогрессирующее увеличение объема кист и почек приводит к развитию гипертонии на ранних стадиях за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, появлению протеинурии и снижению функции почек. Причина, по которой не у всех пациентов поликистозная болезнь имеет столь прогрессирующее течение, является предметом многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Немаловажную роль в прогрессировании аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, по мнению ряда авторов, наряду с увеличением объема кист играет тубулоинтерстициальное повреждение с увеличением внеклеточного матрикса и развитием интерстициального фиброза [3, 4].

В экспериментальном исследовании В. Cowley и соавт. было выявлено более раннее развитие почечной недостаточности у крыс-самцов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек при том, что скорость увеличения кист была сопоставима у особей обоих полов. Выявлена более высокая степень выраженности интерстициального фиброза в почечной ткани у особей мужского пола, что, по мнению авторов, способствовало более быстрому прогрессированию заболевания [5].

Тубулоинтерстиций является основным источником цитокинов, определяющих межклеточные взаимодействия и играющих важную роль в патогенезе изменений почечной ткани. В настоящее время моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и трансформирующий фактор роста β_1 рассматриваются в качестве основных цитокинов, вызывающих тубулоинтерстициальное повреждение.

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 способен привлекать в интерстициальную ткань моноциты, которые являются основными клетками в составе инфильтратов почечного интерстиция. Нейтрализация данного цитокина на 80% снижает миграцию моноцитов к очагу тубулоинтерстициального повреждения, что доказывает его ключевую роль в процессе повреждения тубулоинтерстиция [6–9]. Этот цитокин опосредует повреждение канальцев и интерстиция, способствуя накоплению вблизи клеток канальцевого эпителия активированных макрофагов, повреждающих тубулярные клетки [10]. *In vivo* было продемонстрировано, что именно моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 играет большую роль в активации синтеза макрофагами профиброгенных цитокинов, в частности трансформирующего фактора роста β_1 [11]. Последний рассматривается как основной профиброгенный фактор, осуществляющий регуляцию фиброгенеза в интерстиции почек, в большом количестве экспрессируется в эпителии кист при поликистозной болезни у человека и трансгенных крыс [12–14].

Фиброз при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек имеет как «классические» черты фиброза при хронической болезни почек (увеличение уровня интерстициальных коллагенов, изменения отношения металлопротеиназ к их ингибиторам, увеличение уровня трансформирующего фактора роста β), так и уникальные черты. К ним относятся нарушения в эпителии кистозно-расширенных канальцев, которые предшествуют изменениям интерстициальных фибробластов; взаимодействие между этими типами клеток приводит к накоплению экстрацеллюлярного матрикса и прогрессированию фиброза [15].

Имеется небольшое число исследований по определению роли моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в прогрессировании заболеваний с выраженными тубулоинтерстициальными изменениями, в том числе и аутосомно-доминантной поликистозной болезни [16, 17]. В отдельных исследованиях у взрослых пациентов с указанным заболеванием выявлена корреляция экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 с уровнем креатинина крови, степенью протеинурии [18]. В исследовании А. Biernacka и соавт. экскреция с мочой трансформирующего фактора роста β_1 у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек была выше, чем у здоровых сверстников, выявлена положительная корреляционная связь между уровнем трансформирующего фактора роста β_1 и суммарным объемом почек [19].

Однако в настоящее время нет клинических исследований по комплексному изучению экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, не определена их роль в поражении почек и сердечно-сосудистой системы на ранних стадиях болезни, что и послужило целью нашего исследования.

Цель исследования: выявить взаимосвязь экскреции профиброгенных факторов роста (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и трансформирующий фактор роста β_1) и поражения почек и сердечно-сосудистой системы у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 39 детей (17 мальчиков и 22 девочки в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана возраста 11 (5;14) лет) с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. На момент включения никто из детей не получал гипотензивную терапию. Дети находились под наблюдением в отделении наследственных и приобретенных болезней почек Научно-

исследовательского клинического института педиатрии. Критерием включения в исследование являлась аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Критерии исключения: солитарные кисты почек, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, поликистоз почек в рамках наследственных синдромов (синдромы Шершевского—Тернера, Хиппеля—Линдау, Барде—Бидля, туберозный склероз).

Группу контроля составили 12 практически здоровых детей (7 мальчиков, 5 девочек) в возрасте от 6 до 16 лет (медиана возраста 12 (7; 13) лет), что соответствовало показателям основной группы.

Функциональное состояние почек оценивалось на основании определения скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле G. Schwartz [20] в соответствии с классификацией хронической болезни почек Национального почечного фонда «Инициатива качества исходов болезней почек» (K/DOQI) [21]. На момент включения в группу у всех пациентов скорость клубочковой фильтрации была в пределах нормы и соответствовала хронической болезни почек I стадии.

С целью более раннего выявления прогрессирования заболевания 17 детям с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью для оценки жизнеспособности почечной ткани была выполнена планарная статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ^{99m}Tc -Технемак (ДМСА) с последующим расчетом индекса интегрального захвата количества радиофармпрепарата отдельно для каждой почки и суммарно для двух почек (референтные значения для индекса интегрального захвата: общий — 92—140, односторонний — 46—70).

Всем детям проводилось трехкратное измерение артериального давления аускультативным методом с последующим вычислением среднего артериального давления. Оценка артериального давления осуществлялась с помощью референтных значений в соответствии с возрастом, полом и длиной тела.

Суточное мониторирование артериального давления с оценкой средних значений систолического и диастолического давления, индекса времени гипертензии по систолическому и диастолическому давлению, суточного ритма артериального давления в соответствии с возрастом, полом и длиной тела проведено 31 ребенку на аппаратах АВРМ («Медитек», Венгрия) и ВРlab («Петр Телегин», Россия). В зависимости от результатов исследования выделялась стабильная (средний уровень систолического и/или диастолического давления более 95-го перцентиля, индекс времени гипертензии более 50%) и лабильная артериальная гипертензия (средний уровень систолического и/или диастолического давления между 90-м и 95-м перцентилем, индекс времени гипертензии между 25% и 50%).

Всем 39 пациентам было выполнено эхокардиографическое исследование на аппарате Acuson Sequoia 512 (Siemens, Германия) по стандартной методике с последующим расчетом массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка (отношение массы миокарда левого желудочка к длине тела в степени 2,7 ($\text{г}/\text{м}^{2,7}$)).

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек с оценкой размеров органов, определением количества и размеров кист. При расчете объема почек по результатам ультразвуковой биометрии использовали формулу усеченного эллипса: объем почек (см^3) = длина×ширина×толщина×0,53 [22].

Определение показателей моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче в группе контроля и у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов для количественного определения humav MCP-1, TGF- β_1 фирмы «eBioscience» (Австрия) на лабораторном счетчике Wallac 1420 Multilabel Counter (Victor 2). Метод основан на твердофазном «сэндвич» варианте энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay). Диапазон изучаемых концентраций для моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 составил 74—760 пг/мл, для трансформирующего фактора роста β_1 — 4,64—14,76 нг/мл. Чувствительность анализа для моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 равна 2,3 пг/мл, для трансформирующего фактора роста β_1 — 0,009 нг/мл. Уровень моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 в сыворотке крови был исследован у 25 детей, в моче — у 23 детей; уровень трансформирующего фактора роста β_1 — у 35 и 33 детей соответственно. Анализируемые мочевые биомаркеры были скорректированы на креатинин мочи, чтобы исключить потенциальное влияние пола, длины тела и площади поверхности тела.

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов с оценкой медианы и интерквартильного размаха (25;75-й перцентили), значимость различий для независимых выборок по одному признаку оценивалась по критерию Манна—Уитни, при сравнительном анализе трех и более групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу—Уоллису. Корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью параметрических методов, в частности с применением метода Пирсона. В случае, если количественные признаки являлись ненормально распределенными, проводилось логарифмическое трансформирование данных показателей (уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в крови и моче и уровень трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче, индекс массы

миокарда левого желудочка, суммарный объем почек/1,73 м², скорость клубочковой фильтрации) с приведением их к нормальному распределению.

Множественный регрессионный анализ с использованием пошаговых процедур включения прогностических признаков осуществляли с целью определения независимых эффектов моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче на зависимые переменные (скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73 м², индекс массы миокарда левого желудочка в г/м², суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела, в см³/1,73 м², индекс интегрального захвата). Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сыворотке крови у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,003$). Уровень трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче, а также уровень экскретируемого с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 у больных детей статистически значимо не отличались от группы контроля (табл. 1).

Не выявлено статистически значимой разницы

в уровне моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче в зависимости от показателей суточного мониторинга артериального давления (табл. 2).

Как представлено в табл. 3, у детей с объемом почек более 99 перцентилей (скорректированного на стандартную поверхность тела) выявлено статистически значимое увеличение экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 по сравнению с группой детей, объем почек которых был в пределах возрастной нормы ($p = 0,03$). Вместе с тем не выявлено статистически значимой разницы между уровнем моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови, а также трансформирующего фактора роста β_1 в крови и моче в зависимости от объема почек.

У детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и сниженным общим индексом интегрального захвата (менее 92) по результатам статической нефросцинтиграфии с внутривенным введением ^{99m}Tc-Технемек (ДМСА) выявлено статистически значимое снижение уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в крови и повышение его экскреции с мочой по сравнению с детьми, у которых индекс интегрального захвата был в пределах нормы (табл. 4). Установлена также умеренная прямая корреляция между уровнем моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови, а также сильная обратная корреляция между экскрецией с мочой данного цитокина и индексом интегрального захвата — $R = 0,46$; $p = 0,04$ и $R = -0,72$; $p = 0,005$ соответственно (табл. 5). Уровень трансформирующего

Таблица 1. Уровень MCP-1 и TGF β_1 в крови и моче у больных с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек

Показатель	Больные	Контроль	p
MCP-1 в крови, пг/мл	448,5 (366,5;632), $n=25$	242,3 (185;420,5), $n=12$	0,003
TGF β_1 в крови, нг/мл	10,6 (3,1;25,5), $n=35$	17,8 (3,1;28,37), $n=12$	0,4
MCP-1/Сг в моче, нг/ммоль	26,3 (15,4;51,7), $n=23$	35,9 (19,6;39,6), $n=12$	0,64
TGF β_1 /Сг в моче, нг/ммоль	247,8 (143,5;478,4), $n=33$	292 (251,4;410,9), $n=12$	0,8

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: n — число обследованных. MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; TGF β_1 — трансформирующий фактор роста β_1 ; MCP-1/Сг — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1/креатинин мочи; TGF β_1 /Сг — трансформирующий фактор роста β_1 /креатинин мочи.

Таблица 2. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче в зависимости от уровня артериального давления по результатам суточного мониторинга артериального давления

Артериальное давление	Профиброгенные цитокины			
	MCP-1, пг/мл	TGF β_1 , нг/мл	MCP-1/ Сг, нг/ммоль	TGF β_1 /Сг, нг/ммоль
Нормотензия	364,5 (350,5;400), $n=5$	18,2 (10,6; 23,7), $n=9$	37,2 (14,05;49,9), $n=4$	244,6 (130,6;264,2), $n=9$
Лабильная гипертензия	400,5 (384,5;581), $n=9$	5,48 (2,97;27), $n=12$	27,6 (15,4;47,4), $n=8$	233,3 (202,6;270,7), $n=9$
Стабильная артериальная гипертензия	448,5 (366,5;616,5), $n=5$	19,9 (4,84;25,5), $n=6$	15,6 (5,9;40,9), $n=5$	96,1 (56,3;569,2), $n=7$
p	0,2	0,3	0,49	0,47

Таблица 3. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела

Показатель	Объем почек $\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2, \%$		<i>p</i>
	<97%	$\geq 97\%$	
МСР-1 в крови, пг/мл	597 (350,5;671), <i>n</i> =13	400,5 (366,5;616), <i>n</i> =12	0,6
МСР-1/Сг в моче, нг/ммоль	16,45 (6,35;35,6), <i>n</i> =12	48,11 (25,4;60,3), <i>n</i> =11	0,03
TGF β_1 в крови, нг/мл	7,79 (3,05;19,2), <i>n</i> =19	20,9 (3,9;27), <i>n</i> =16	0,3
TGF β /Сг в моче, нг/ммоль	264,2 (225,3;480), <i>n</i> =17	215,9 (95,7;374,6), <i>n</i> =16	0,16

фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче статистически значимо не изменялся в зависимости от индекса интегрального захвата.

Выявлена тенденция к снижению сывороточного уровня и нарастанию экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 у детей с поликистозом почек и индексом массы миокарда левого желудочка более 75-го перцентиля, однако статистически значимой разницы получено не было ($p=0,09$ и $p=0,1$ соответственно). Сывороточный уровень трансформирующего фактора роста β_1 статистически значимо не различался в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка. При этом экскреция с мочой данного цитокина была статистически значимо выше ($p=0,03$) у детей с поликистозом почек и индексом массы миокарда левого желудочка более 75-го перцентиля по сравнению с детьми, у которых индекс массы миокарда был ≤ 75 -го перцентиля (см. табл. 5).

Выявлена прямая сильная корреляция между экскрецией моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, трансформирующего фактора роста β_1 и индексом массы миокарда левого желудочка ($R=0,8$; $p=0,0001$ и $R=0,5$; $p=0,05$ соответственно;

табл. 6). Также установлена прямая умеренная корреляционная связь ($R=0,55$; $p=0,006$) между экскрецией моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 с мочой (см. рисунок).

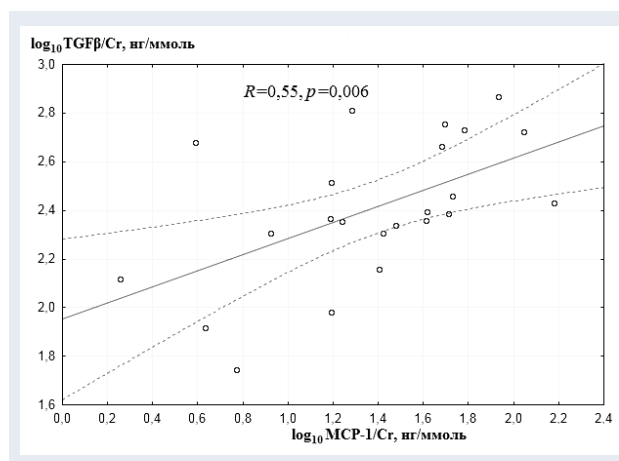


Рисунок. Корреляция между экскрецией моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МСР-1) и экскрецией трансформирующего фактора роста β_1 (TGF β_1) с мочой.

Таблица 4. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче в зависимости от индекса интегрального захвата по результатам статической нефросцинтиграфии с внутривенным введением ^{99m}Tc -Технемек (ДМСА)

Показатель	Индекс интегрального захвата (норма 92—140)		<i>p</i>
	<92	≥ 92	
МСР-1, пг/мл	386,5 (342,5;597), <i>n</i> =11	671 (616,5;940,5), <i>n</i> =5	0,05
МСР-1/Сг, нг/ммоль	26,3 (15,4;49,5), <i>n</i> =11	4,9 (2,85;17,9), <i>n</i> =4	0,05
TGF β_1 , нг/мл	10,0 (3,9;22,3), <i>n</i> =12	12,71 (5,9;34,9), <i>n</i> =5	0,4
TGF β /Сг, нг/ммоль	229,3 (149,3;279,8), <i>n</i> =12	217,3 (130,6;215,5), <i>n</i> =5	0,79

Таблица 5. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови и моче в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка, $\text{г}/\text{м}^2 \cdot 7 (\%)$

Показатель	Индекс массы миокарда левого желудочка, $\text{г}/\text{м}^2 \cdot 7 (\%)$		<i>p</i>
	$\leq 75\%$	$> 75\%$	
МСР-1, пг/мл	551 (366,5;658,5), <i>n</i> =19	349,5 (306;484,5), <i>n</i> =4	0,09
МСР-1/Сг мочи, нг/ммоль	21,4 (8,4;41,4), <i>n</i> =18	48,8 (33,6;100,5), <i>n</i> =4	0,11
TGF β_1 , нг/мл	11,6 (4,7;26,13), <i>n</i> =24	14,9 (3,05;24,9), <i>n</i> =9	0,8
TGF β /Сг, нг/ммоль	229,3 (130,6;288,9), <i>n</i> =25	460,3 (270,7;600), <i>n</i> =7	0,03

Таблица 6. Корреляционная связь экскреции профиброгенных факторов в сыворотке крови и моче с клиническими показателями у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек

Показатель	$\log_{10}$ MCP-1, пг/мл		$\log_{10}$ MCP-1/Cr, нг/ммоль		$\log_{10}$ TGF β , нг/мл		$\log_{10}$ TGF β /Cr, нг/ммоль	
	R	p	R	p	R	p	R	p
$\log_{10}$ СКФ, мл/мин/1,73м ²	-0,25	0,37	0,27	0,3	-0,2	0,34	0,15	0,55
$\log_{10}$ ИМ МЛЖ, г/м ^{2,7}	-0,03	0,9	0,8	0,0001	-0,008	0,9	0,5	0,05
$\log_{10}$ Суммарный объем почек, см ³ /1,73м ²	-0,3	0,2	0,46	0,1	0,31	0,26	0,08	0,7
Среднее артериальное давление/24ч	0,01	0,9	-0,03	0,9	0,3	0,2	-0,32	0,2
Индекс интегрального захвата	0,46	0,09	-0,72	0,005	0,002	0,99	-0,46	0,07

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИМ МЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

В ходе множественного регрессионного анализа с использованием пошаговых процедур включения прогностических признаков (скорость клубочковой фильтрации, индекс массы миокарда левого желудочка, суммарный объем почек/1,73м², среднее артериальное давление в течение суток, индекс интегрального захвата) в качестве зависимых факторов было выявлено, что для индекса интегрального захвата независимыми предикторами являются сывороточный уровень и уровень экскретируемого с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 ($\beta=0,45$; SE 0,2; $R^2=0,56$; $p=0,04$ и $\beta=-0,52$; SE 0,19; $R^2=-0,63$; $p=0,002$ соответственно). Кроме того, показано, что уровень экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 имеет тесную взаимосвязь с индексом массы миокарда левого желудочка ($\beta=0,72$; SE 0,21; $R^2=0,7$; $p=0,004$). Взаимосвязи сывороточного уровня и экскреции с мочой трансформирующего фактора роста β_1 с зависимыми факторами не установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови у детей с поликистозом был статистически значимо выше, чем у здоровых детей из группы контроля. В исследовании D. Zheng и соавт. сывороточный уровень этого цитокина у взрослых пациентов с поликистозом почек не отличался от такового в группе контроля [18]. Однако следует учесть, что исследование проводилось в группе пациентов со сниженной фильтрационной функцией почек, тогда как у всех детей, вошедших в наше исследование, фильтрационная функция почек была сохранна и соответствовала хронической болезни почек I стадии. Снижение уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в крови и повышение его экскреции с мочой у детей со сниженным индексом интегрального захвата, как показателем объема

функционирующей паренхимы, позволяет предположить стадийность изменения уровня моноцитарного протеина-1 как в крови, так и в моче. Полученная в ходе многофакторного регрессионного анализа тесная взаимосвязь индекса интегрального захвата и уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в крови ($R^2=0,56$) и моче ($R^2=-0,63$) также указывает на правомочность данного предположения. На начальной стадии аутосомно-доминантной поликистозной болезни, когда фильтрационная функция сохранена, канальцевая реабсорбция не нарушена, уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в крови повышен. По мере прогрессирования заболевания уровень данного цитокина в крови снижается и возрастает его экскреция с мочой, что связано как с уменьшением канальцевой реабсорбции, так и с возрастающей канальцевой секрецией. В нашем исследовании уровень экскретируемого с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 у детей с поликистозом почек статистически значимо не отличался от такового в группе контроля, что также возможно связано с начальной стадией заболевания.

При этом было выявлено статистически значимое увеличение экскреции с мочой данного цитокина у детей с объемом почек более 99% (скорректированного на стандартную поверхность тела) по сравнению с детьми с нормальным объемом почек. Это свидетельствует об усугублении тубулоинтерстициального повреждения по мере увеличения объема почек, связанного с ростом кист. В исследовании D. Zheng и соавт. у взрослых с поликистозом почек была выявлена обратная корреляционная связь между экскрецией с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и фильтрационной функцией почек [18]. Однако в нашем исследовании аналогичной связи получено не было, что, возможно, связано с длительным сохранением скорости клубочковой фильтрации в пределах нормы за счет гиперфильтрации в неповрежденных клубочках.

Не выявлено разницы уровня профиброгенных цитокинов в крови и моче в зависимости от перцентили среднего артериального давления (по данным разовых измерений) и от средних значений артериального давления по результатам суточного мониторинга, что соотносится с результатами исследования R. Grenda и соавт. у детей с хронической болезнью почек II–IV стадии, куда входила группа детей с поликистозом почек [23].

Выявлена тенденция к повышению экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 ($p=0,1$), а также статистически значимое повышение экскреции трансформирующего фактора роста β_1 у детей с поликистозом почек и индексом массы миокарда левого желудочка более 75-го перцентили. Кроме того, установлена прямая сильная корреляционная связь экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста β_1 с индексом массы миокарда левого желудочка ($R=0,8$; $p=0,0001$ и $R=0,5$; $p=0,05$ соответственно). В ходе многофакторного регрессионного анализа подтверждена взаимосвязь почечной экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и индекса массы миокарда левого желудочка ($R^2=0,7$). Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что указанные цитокины играют немаловажную роль в прогрессировании сердечно-сосудистого повреждения. По имеющимся данным литературы, ранее подобных исследований у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек не проводилось. Выявление взаимосвязи экскреции профиброгенных цитокинов и поражения сердечно-сосудистой системы не случайно. Известно, что моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 посредством активации ядерного фактора κB способствует повышенной выработке ангиотензиногена и оказывает прямое ре-

гулирующее действие на продукцию ангиотензина II. Последний, осуществляющий не только локально почечное, но и системное действие, также как и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, способствует выработке макрофагами трансформирующего фактора роста β_1 , который индуцирует фиброз во многих тканях, в том числе в кровеносных сосудах и сердце [16, 24]. Выявленная нами взаимосвязь экскреции изучавшихся цитокинов (см. рисунок.) подтверждает стимулирующее влияние моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 на выработку макрофагами трансформирующего фактора роста β_1 .

Не установлено повышения уровня трансформирующего фактора роста β_1 в крови детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью. Также отсутствовала взаимосвязь уровня этого цитокина и клинических данных, что соответствует результатам проведенного ранее изучения сывороточного уровня трансформирующего фактора роста β_1 при различных заболеваниях и свидетельствует о его локальном внутриорганным синтезе [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании данных литературы и представленных результатов можно говорить о том, что моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и трансформирующий фактор роста β_1 играют непосредственную роль в почечном и сердечно-сосудистом повреждении у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек уже на ранних этапах заболевания. Это требует рассмотрения вопроса о терапевтических подходах, направленных на торможение активности профиброгенных цитокинов с целью снижения темпов прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Eccer T., Fick-Brosnahan G., Schrier R.W.* Polycystic kidney disease. In: Schrier RW, editor. Diseases of the Kidney and Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia 2006; 502–524.
2. *Grantham J., Cowley B., Torres V.E.* Progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) to renal failure. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. Philadelphia 2000; 2: 2513–2536.
3. *Zeier M., Fehrenlack P., Geberth S. et al.* Renal histology and polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. Kidney Int 1992; 42: 1259–1265.
4. *Muller G.A., Zeisberg M., Strutz F.* The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 76–77.
5. *Cowley B.D., Gudapaty S., Kraybill A.L. et al.* Autosomal-dominant polycystic kidney disease in the rat. Kidney Int 1993; 43: 522–534.
6. *O'Donnell M.P.* Renal tubulointerstitial fibrosis. New thoughts on its development and progression. Postgrad Med 2000; 108; 1: 159–162, 165, 171–172.
7. *Ota T., Tamura M., Osajima A. et al.* Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubular epithelial cells in a rat model of progressive kidney failure. J Lab Clin Med 2002; 140; 1: 43–51.
8. *Prodjosudjadi W., Gerritsma J.S.J., Klar-Mohamad N. et al.* Production and cytokine mediated regulation of monocyte chemoattractant protein-1 by proximal tubular epithelial cells. Kidney Int 1995; 48: 1477–1486.
9. *Kuroiwa T., Schlingens R., Illei G.G. et al.* Distinct Tcell/renal tubular epithelial cell interactions define differential chemokine production: implications for tubulointerstitial injury in chronic glomerulonephritides. J Immunol 2000; 164; 6: 3323–3329.
10. *Tesch G.H., Schwarting A., Rinoshita K. et al.* Monocyte chemoattractant protein1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not glomerular injury in nephrotoxic serum nephritis. J Clin Invest 1999; 103: 1: 73–80.

11. *Schneider A., Panzer U., Zahner G. et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor-beta. *Kidney Int* 1999; 56: 1: 135–144.
12. *Wilson P.D., Norman J.T., Kuo N., Burrow C.R.* Abnormalities in extracellular matrix regulation in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Contrib Nephrol* 1996; 118: 126–134.
13. *Song X., Di Giovanni V., He N. et al.* Systems biology of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): computational integration of gene expression pathways and integrated networks. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 2328–2343.
14. *Schieren G., Rumberger B., Klein M. et al.* Gene profiling of polycystic kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1816–1824.
15. *Norman J.* Fibrosis and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1327–1336.
16. *Grandaliano G., Gesualdo L., Bartoli F. et al.* MCP-1 and EGF-renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1: 182–192.
17. *Morii T., Fujita H., Narita T. et al.* Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 1: 11–15.
18. *Zheng D., Wolfe M., Cowley B.D.* Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 10: 2588–2595.
19. *Diernacka A., Zoch-Zwierz W.H., Wasilewska A. et al.* Urinary TGF-beta1 excretion in children with renal cysts. *Przegl Lek* 2006; 63: 94–96.
20. *Schwartz G.J., Brion L.P., Spizer A.* The use of plasma creatinine concentration in for astimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590.
21. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–266.
22. *Singer E., Golijanni D., Davis R. et al.* What's new in urologic ultrasound? *Urol Clin North Am* 2006; 3: 279–286.
23. *Crenda R., Wuhl E., Liwin M. et al.* Urinary excretion of endothelin-1 (ET-1), transforming growth factor- beta1 (TGF- beta1) and vascular endothelial growth factor (VEGF165) in paediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 12: 3487–3494.
24. *Viedt C., Dechend R., Fei J.* MCP-1 induces inflammatory activation of human tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor-kappa B and activating protein-1. *J Am Soc Nephrology* 2002; 13: 6: 1534–1547.
25. *Goumenos D.S., Tsakas S., Nabas A.M. et al.* Transforming growth factor- β_1 in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2145–2152.

Поступила 24.02.14

Организация лечебно-профилактической помощи детям с болезнями органов пищеварения в Забайкальском крае

В.А. Щербак

Читинская государственная медицинская академия

Organization of therapeutic-and-prophylactic care for children with digestive diseases in the Transbaikal Region

V.A. Shcherbak

Chita State Medical Academy

С целью анализа работы по оказанию помощи детям с гастроэнтерологической патологией в Забайкальском крае изучена заболеваемость по обращаемости детей и подростков на основании статистических материалов Медицинского информационно-аналитического центра Забайкальского края. Показатели рассчитывались на 1000 детского населения за период 2006—2012 гг. Установлено, что у детей болезни органов пищеварительного тракта занимают второе место, составляя 8,5% всей патологии. Зарегистрирована тенденция к уменьшению числа заболеваний желудочно-кишечного тракта. Однако в Забайкальском крае их показатели продолжают оставаться выше, чем в целом по стране. В структуре указанных заболеваний на первом месте все годы находились болезни желчного пузыря, на втором — гастриты и дуодениты, на третьем — энтероколиты неинфекционные. Обсуждается трактовка результатов дополнительных методов исследования, вопросы лечения и профилактики. Сделан вывод о необходимости проведения ранней профилактики на этапе формирования факторов риска. Повышенное внимание к гастроэнтерологической патологии в детском возрасте явится предпосылкой для снижения заболеваемости во взрослой популяции.

Ключевые слова: дети, заболеваемость, органы пищеварения, болезни желчного пузыря, гастродуоденит, дефицит селена.

To analyze medical care for children with gastroenterological diseases in the Transbaikal Territory, the author studied their incidence from the referral rates of children and adolescents, by examining the statistical materials of the Medical Information and Analytical Center of the Transbaikal Territory. The 2006—2012 morbidity rates per 1000 children were calculated. In the children, digestive diseases were found to rank second, amounting to 8,5% of all pathology cases. There was a tendency for the incidence of gastrointestinal diseases to decrease. However, it continues to remain higher in the Transbaikal Territory than in the entire country. For all the years, gallbladder diseases headed the list of the above diseases, gastritis and duodenitis ranked next, non-infectious enterocolitis occupied the third place. The interpretation of the results of additional studies and the issues of treatment and prevention are discussed. It is concluded that there is a need for the early prevention of gastroenterological diseases when their risk factors form. Increased attention to gastroenterological diseases in children will be a prerequisite for reducing their incidence in an adult population.

Key words: children, morbidity, digestive organs, gallbladder diseases, gastroduodenitis, selenium deficiency.

В структуре заболеваний детского возраста болезни органов пищеварения занимают существенное место как по распространенности, так и по тяжести клинических проявлений [1—3]. В настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к нарастанию частоты гастроэнтерологической патологии и значительному «омоложению» заболеваний. Многие болезни взрослых начинаются в детском возрасте. Вот почему чрезвычайно важной является преемственность работы между педиатрами и врачами взрослой сети [4].

Цель исследования — проанализировать работу по оказанию лечебно-профилактической помощи детям с гастроэнтерологическими заболеваниями в Забайкальском крае.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучена заболеваемость по обращаемости детей (от 0 до 14 лет включительно) и подростков (от 15 до 17 лет включительно) по форме 12 Росстата (приказ № 483 от 31.12.2010 г.). Показатели рассчитывались на 1000 детского населения за период 2006—2012 гг. Сравнение проведено с данными Российской Федерации и Сибирского федерального округа (СФО). Для сравнения с базовым (2006) годом рассчитывался показатель наглядности, с предыдущим годом — прирост (снижение) в процентах. Выравнивание динамических рядов осуществлялось с помощью скользящей средней. Для выявления тенденции проводилась линия тренда и рассчитывался коэффициент аппроксимации (приближения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что за анализируемый период максимальное количество детского населения Забайкальского

© В.А. Щербак, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:99–103

Адрес для корреспонденции: Щербак Владимир Александрович — д.м.н., зав. каф. педиатрии Читинской государственной медицинской академии 672090 Чита, ул. Горького, д. 39а

края (табл. 1) было зарегистрировано в 2006 г., затем наблюдалось снижение его численности. К 2012 г. по сравнению с базовым численность населения в возрасте 0—17 лет снизилась более чем на 20 тыс. При этом уменьшение происходило за счет подростков, доля которых в 2006 г. была 21,0%, а в 2012 г. — только 15,7%. За 7 лет произошло уменьшение числа подростков на 17 744. Восстановление населения происходило за счет возрастания рождаемости и соответственно количества детей раннего и дошкольного возраста (см. табл. 1).

Амбулаторно-поликлиническая служба представлена кабинетом гастроэнтеролога в Краевом детском диагностическом центре, где в штате 2 врача 1-й категории. В двух городских детских поликлиниках ведут прием врачи по совместительству. Консультативная помощь оказывается в диагностической поликлинике Читинской государственной медицинской академии (ЧГМА). Проводятся систематические консультации, даются рекомендации по обследованию и лечению детей с заболеваниями органов пищеварения, выполняются обследования по направлению медицинского отдела медико-социальной экспертизы для установления инвалидности.

Стационарная помощь детскому населению оказывается в Краевой детской клинической больнице №2, где развернуто 60 гастроэнтерологических коек: из них 45 круглосуточного пребывания и 15 дневного стационара. В отделении работают 3 врача высшей категории и сотрудники кафедр педиатрии ЧГМА.

Нуждающиеся дети с наиболее редкой и тяжелой патологией органов пищеварения направляются на обследование и лечение за пределы края. В 2012 г. высокотехнологическая и специализированная медицинская помощь была оказана 8 детям (в Российской детской клинической больнице в Москве и в Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии).

Реабилитация детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения осуществляется в Краевых больницах восстановительного лечения №2 и №5 и в Центре восстановительного лечения «Феникс».

Также широко используются местные бальнеологические курорты Кука и Дарасун.

У детей Забайкальского края болезни органов пищеварительного тракта занимают второе место в общей структуре, составляя 8,5% всех болезней, уступая только патологии органов дыхания, что совпадает с общероссийскими данными. Заболеваемость детей (табл. 2) за отчетный период колебалась от 168,9 (2009 г.) до 191,5 (2007 г.), оставаясь все годы выше показателя Российской Федерации (2011 г. — 148,8) и СФО (2011 г. — 133,1).

Отсутствие четкой тенденции явилось предпосылкой для выравнивания динамического ряда с помощью расчета скользящей средней (см. рисунок). Результаты выявили незначительную тенденцию уменьшения заболеваемости как детей, так и подростков. При этом у детей линия тренда была более прямой, что показывает коэффициент аппроксимации (приближения) $R^2=0,4697$, а у подростков линия тренда значительно отклоняется ($R^2=0,0283$).

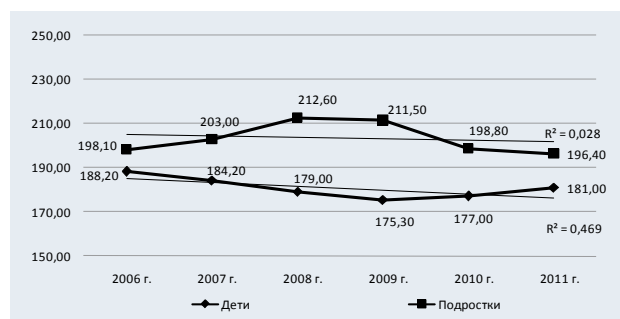


Рисунок. Заболеваемость детей и подростков (скользящая средняя и линия тренда).

В структуре на первом месте все годы находились болезни желчного пузыря, на втором — гастриты и дуодениты, на третьем — энтероколиты неинфекционные. В Российской Федерации на первом месте находятся гастриты и дуодениты, а болезни желчного пузыря занимают второе место и составляют 19,5 на 1000 детского населения, а в СФО — 14,9 на 1000 детского

Таблица 1. Детское население Забайкальского края

Возраст	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Всего: 0—17 лет	278 491 100	271 348 97,4 -2,6	265 697 95,4 -2,1	273 856 98,3 +3,1	261 621 93,9 -4,4	267 952 96,2 +2,4	258 301 92,7 -3,6
В том числе:							
0—14 лет	220 098 100	211 931 96,2 -3,8	211 646 96,1 -0,1	226 832 103,1 +7,1	217 625 98,9 -4,1	226 131 102,7 +3,9	217 652 102,3 -3,7
15—17 лет	58 393 100	59 417 101,8 +1,8	54 051 93,4 -9,1	47 024 80,5 -13,0	43 996 75,3 -6,4	41 821 72,6 -4,9	40 649 69,6 -2,8

Примечание. Первая строка — численность населения; вторая строка — показатель наглядности по сравнению с базовым (2006) годом (в процентах); третья строка — прирост (уменьшение) по сравнению с предыдущим годом (в процентах).

Таблица 2. Заболеваемость по нозологическим формам у детей (на 1000 детского населения)

Показатель	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Все болезни органов пищеварения	184,9 100	191,5 103,6 +3,6	176,5 96,4 -8,1	168,9 91,3 -3,8	180,5 97,6 +6,9	181,5 98,2 +0,5	169,5 91,7 -6,7
Гастрит и дуоденит	27,0 100	24,5 90,7 -9,3	23,1 85,4 -5,8	22,4 82,9 -2,9	22,3 82,4 -0,6	25,6 96,6 +14,8	20,5 75,9 -19,9
Язвенная болезнь	0,76 100	0,61 80,3 -19,7	0,66 86,8 +8,2	0,58 76,3 -12,1	0,56 73,7 -3,5	0,57 75,0 +1,8	0,64 84,2 +12,3
Болезни желчного пузыря	39,5 100	40,0 101,3 +1,3	39,0 98,7 -2,5	38,6 97,8 -0,9	41,2 104,3 +6,6	44,4 112,3 +7,6	34,6 87,6 -22,0
Болезни поджелудочной железы	1,25 100	0,65 52,0 -48,0	0,80 64,0 +23,1	1,73 138,4 +116,2	1,02 81,6 -41,0	0,79 63,2 -22,5	0,77 61,4 -2,6
Энтероколит неинфекционный	3,53 100	3,70 104,8 +4,8	3,85 109,1 +4,1	3,01 85,3 -21,8	3,06 86,7 +1,7	3,19 90,4 +4,2	4,40 124,6 +37,9

Примечание. Здесь и в табл. 3: первая строка — показатель заболеваемости; вторая строка — показатель наглядности по сравнению с базовым (2006) годом в процентах; третья строка — прирост (уменьшение) по сравнению с предыдущим годом в процентах.

населения. Заболевания желчного пузыря в Забайкальском крае превышают в 1,7 раза федеральный показатель и в 2,3 раза — окружной.

У подростков за период 2006—2012 г. отмечалось колебание показателя заболеваемости системы органов пищеварения (табл. 3). Заболевания органов пищеварения также занимают второе место, уступая болезням органов дыхания, однако их доля даже выше, чем у детей, и составляет 10,2% всей патологии в крае. В структуре болезней желудочно-кишечного тракта на первом месте стоят гастриты и дуодениты, на втором — заболевания желчного пузыря, на третьем — язвенная болезнь. Таким образом, структура заболеваемости подростков отличается от структуры заболеваемости детей. В данной возрастной группе в 3,4 раза выше распространённость воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. По-видимому, это связано с распространением инфекции *H.pylori*, а также курением, употреблением алкогольных напитков, более частыми погрешностями в питании, чрезмерным увлечением компьютерными играми и другими факторами нездорового образа жизни. К сожалению, эпидемиологические исследования данных факторов риска в крае не проводились. Еще выше (в 7,5 раза) распространённость язвенной болезни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большое распространение болезней желчевыводящих путей в Забайкальском крае объясняется различной трактовкой результатов ультразвукового иссле-

дования. Применение ультразвуковой диагностики позволяет определить форму, положение, функцию желчного пузыря и протоков. Однако проблема состоит в выборе пробного завтрака и трактовке результатов исследования. В итоге один врач ставит ребенку диагноз дискинезии желчевыводящих путей, а другой его снимает. Применение унифицированной трактовки результатов позволяет избежать гипердиагностики [5].

Из заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки наибольшее распространение имеют гастродуодениты и язвенная болезнь. В их этиологии главную роль играет *H.pylori* [6, 7], однако в последние годы выявлены и другие причинные факторы, в частности вирус Эпштейна—Барр [8]. Обследование на *H.pylori* проводится в краевых учреждениях здравоохранения, но, к сожалению, не практикуется в городских поликлиниках и центральных районных больницах. Выявление других причин практически не осуществляется.

Для Забайкалья характерно наличие краевой патологии. Наш регион является селенодефицитной территорией. Ранее мы выявили снижение содержания селена и глутатиона в сыворотке крови у детей с хроническим гастродуоденитом [9, 10]. Применение селенита натрия показало свою высокую эффективность в лечении данной группы больных. На наш взгляд, дефицит селена у детей с хроническим гастродуоденитом связан не только с проживанием в биогеохимической провинции Восточного Забайкалья, бедной этим элементом. Значительнымотягощающим фактором, усугубляющим селенодефицитное состояние больных, является нарушение всасывания в двенадцатиперстной кишке, поэтому у пациентов

Таблица 3. Заболеваемость по нозологическим формам у подростков (на 1000 подростков)

Показатель	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Все болезни органов пищеварения	175,0 100	221,1 126,3 +26,3	212,9 121,7 -3,7	203,6 116,3 -4,4	217,9 124,5 +7,0	174,9 99,9 -19,7	209,9 119,9 +20,0
Гастрит и дуоденит	56,1 100	62,3 111,1 +11,1	51,5 91,8 -17,4	65,8 117,3 +27,8	69,3 123,5 +5,3	71,8 128,0 +3,6	69,4 123,7 -3,3
Язвенная болезнь	6,50 100	3,70 56,9 -43,1	3,81 58,6 +2,9	4,40 67,7 +15,5	4,30 66,2 -2,3	4,59 70,6 +6,7	4,70 82,3 +2,4
Болезни желчного пузыря	41,7 100	51,5 123,0 +23,0	59,8 142,9 +16,1	58,9 140,7 -1,5	63,7 152,2 +8,2	61,3 146,5 -3,7	53,6 128,5 -12,6
Болезни поджелудочной железы	2,01 100	1,30 64,7 -35,3	1,52 75,6 +16,9	1,58 78,4 +3,9	0,63 31,4 -60,1	2,68 133,3 +325,4	1,94 96,5 -28,4
Энтероколит неинфекционный	0,80 100	1,01 126,3 +26,3	0,81 101,2 -19,9	1,19 148,8 +46,9	2,14 267,5 +79,8	3,28 410,0 +53,3	2,90 362,5 -11,6

с хроническим гастродуоденитом поступление микроэлемента в кровь еще больше снижается. Это может быть одной из причин более высокой гастроэнтерологической заболеваемости детей Забайкальского края.

Следующее ранговое место занимает неинфекционный энтероколит. По-видимому, здесь также имеет место гипердиагностика одних и недостаточное выявление других заболеваний. Проблема заключается в сложности выявления заболеваний кишечника, особенно в районах края, где практически любой случай диареи трактуется как неинфекционный энтероколит, тогда как наиболее частой причиной этого состояния является не воспалительное заболевание, а нарушение работы ферментных систем [11, 12]. Но для их диагностики необходимо проведение сложных дополнительных методов исследования.

Также имеется несколько других важных проблем. Годовые отчеты по болезням органов пищеварения составляют гастроэнтерологи. Но в МКБ-10 в раздел с кодом К кроме собственно болезней желудочно-кишечного тракта входят еще и K00 — K14 болезни полости рта, K35 — K38 болезни червеобразного отростка, K40 — K46 грыжи и K65 — K67 болезни брюшины. При анализе болезней органов пищеварения их относят к группе «прочие», которая составляет около 60% заболеваний с кодом К. Это наглядно видно на примере заболеваемости подростков за 2012 г. Показатели практически по всем анализируемым нозологическим формам снизились, а общий уровень возрос на 20,0% за счет «прочих». Кроме того, диагноз у детей со смежной патологией, традиционно наблюдающихся у гастроэнтерологов, в раздел с кодом К не входят. В крае состоят на учете 22 ребенка

с муковисцидозом (E84) и 3 — с болезнью Вильсона (E83.0).

Для улучшения работы проводится обучение врачей в клинической ординатуре, циклах профессиональной переподготовки и усовершенствования в ЧГМА. Сотрудниками ЧГМА и врачами клиник ежегодно проводятся краевые семинары для педиатров города и области. В 2011 и 2013 г. в Чите были проведены Восточно-Сибирские гастроэнтерологические конференции, на которых наряду с читинскими специалистами выступали ученые из многих городов России и из-за рубежа. Результаты научных исследований представлены в совместных публикациях сотрудников кафедр и клиник, а также отражены в одной докторской и кандидатской диссертациях.

Таким образом, материально-техническая база и кадровый потенциал вполне достаточны для выполнения работы по оказанию помощи детям. В целом отмечается тенденция к уменьшению заболеваемости болезнями органов пищеварения. Однако в Забайкальском крае ее показатели продолжают оставаться выше, чем в целом по стране. Происходит это как за счет истинной заболеваемости, связанной с нарушением питания, стрессовыми ситуациями, дефицитом селена и других микроэлементов, распространением инфекции *H.pylori* и др., так и за счет гипердиагностики. Необходима правильная трактовка данных дополнительных методов исследования и сопоставление их с клиникой. Наиболее эффективно раннее начало профилактики на этапе формирования факторов риска. Повышенное внимание к гастроэнтерологической патологии в детском возрасте является предпосылкой для снижения заболеваемости во взрослой популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Филин В.А. и др. Достижения отечественной детской гастроэнтерологии: истоки, современное состояние, перспективы. Педиатрия 2008; 6: 8—13. (Zaprudnov A.M., Grigoriev K.I., Filin V.A. et al. Achievements of domestic pediatric gastroenterology: origins, current status and prospects. *Pediatrics* 2008; 6: 8—13.)
2. Ямолдинов Р.Н., Ожегов А.М., Мякишева Л.С. и др. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Удмуртской республики. Педиатрия 2004; 2: 78—80. (Yamoldinov R.N., Ozhegov A.M., Myakisheva L.S. et al. Epidemiology of digestive diseases in children and adolescents of the Udmurt Republic. *Pediatrics* 2004; 2: 78—80.)
3. Емельянова О.Н., Левина О.А., Федорева Н.М., Боровик Н.Н. Анализ заболеваемости детей болезнями органов пищеварения. Забайкальский мед журн 2011; 2: 46—49. (Emelyanova O.N., Levina O.A., Fedoreyeva N.M., Borovik N.N. Analysis of the incidence of diseases of the digestive system of children. *Zabajkal'skij med zhur* 2011; 2: 46—49.)
4. Щербаков П.Л., Лобанов Ю.Ф. Детская гастроэнтерология — настоящее и будущее. Экспериментальная и клин гастроэнтерол 2011; 1: 3—8. (Shcherbakov P.L., Lobanov Y.F. *Pediatric Gastroenterology — present and future*. *ENkspierimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya* 2011; 1: 3—8.)
5. Пыков М.И., Издатдуст Ф.Н., Коровина Н.А. Практическое значение динамического исследования моторной функции желчного пузыря у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2006; 6: 88—91. (Pykov M.I., Izdatdust F.N., Korovina N.A. The practical significance of the dynamic study of gallbladder motor function in children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2006; 6: 88—91.)
6. Корниенко Е.А., Паролова Н.Н. Проблема диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* у детей в свете рекомендаций международного консенсуса Маастрихт IV. Вестн практ врача 2012; 1: 38—43. (Kornienko E.A., Parolova N.N. Problem of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in children in the direction of the recommendations of an international consensus Maastricht IV. *Vestn prakti vracha* 2012, 1: 38—43.)
7. Поливанова Т.В., Вишников В.А., Фурцев В.И., Гончарова М.В. Региональные особенности течения инфекции *Helicobacter pylori* у детей европеоидного населения Сибири. Вopr дет диетол 2012; 4: 9—13. (Polivanova T.V., Vshivkov V.A., Furtsev V.I., Goncharova M.V. Regional peculiarities of *Helicobacter pylori* infection in children Caucasoid population of Siberia. *Vopr det dietol* 2012, 4: 9—13.)
8. Вольнец Г.В. Этиологические факторы хронических гастритов у детей. Вopr соврем педиат 2006; 3: 15—21. (Volynets G.V. Etiological factors of chronic gastritis in children. *Vopr sovrem pediat* 2006; 3: 15—21.)
9. Щербак В.А., Дремина Г.А., Щербак Н.М. Роль селена в патогенезе и лечении хронического гастродуоденита у детей, проживающих в Читинской области. Педиатрия 2004; 6: 103—104. (Shcherbak V.A., Dremina G.A., Shcherbak N.M. The role of selenium in the pathogenesis and treatment of chronic gastroduodenitis in children living in the Chita region. *Pediatrics* 2004; 6: 103—104.)
10. Щербак В.А. Значение селена в патогенезе и лечении детей с хроническим гастродуоденитом. Вopr дет диетол 2008; 1: 5—8. (Shcherbak V.A. Value of selenium in the pathogenesis and treatment of children with chronic gastroduodenitis. *Vopr det dietol* 2008, 1: 5—8.)
11. Бельмер С.В. Современные принципы диетотерапии целиакии. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 4: 127—130. (Belmer S.V. Modern principles of diet therapy of celiac disease. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 127—130.)
12. Щербак В.А., Щербак Н.М. Лактазная недостаточность у детей. Педиат фармакол 2011; 3: 90—93. (Shcherbak V.A., Shcherbak N.M. Lactase deficiency in children. *Pediat pharmacol* 2011, 3: 90—93.)

Поступила 10.09.13

Клинико-этиологическая и топическая характеристика энцефалитов у детей

Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Т.Н. Трофимова, Е.А. Мурина, Е.Ю. Скрипченко, А.В. Суровцева

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева, Санкт-Петербург

Encephalitis in children: Clinical, etiological, and topical characteristics

N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, T.N. Trofimova, E.A. Murina, E.Yu. Skripchenko, A.V. Surovtseva

Research Institute of Childhood Infections, Saint Petersburg; Saint Petersburg State Pediatric Medical University; N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Saint Petersburg

Энцефалиты у детей составляют до 19–20% в структуре нейроинфекций и имеют высокий риск развития неврологического дефицита. Цель: провести клинико-этиологическую и топическую характеристику энцефалитов у детей по данным НИИ детских инфекций за 10-летний период. Проведен анализ клинической картины, этиологии и результатов МРТ у 302 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет с энцефалитами. Выявлено, что структура энцефалитов представлена лейкоэнцефалитами (75%), полиоэнцефалитами (17%) и панэнцефалитами (8%). Установлено, что у 76% детей энцефалиты имеют вирусную природу, тогда как бактериальная составляет 8,7% и главным образом связана с *B. burgdorferi* s.l. Уточнено, что лейкоэнцефалиты в 78% случаев ассоциированы с герпесвирусами, чаще 3, 4-го и 6-го типов. Этиология панэнцефалитов в 82% наблюдений связана с врожденной вирусной инфекцией, среди которой почти $\frac{1}{3}$ составляет цитомегалия, а полиоэнцефалиты в 45% случаев вызываются вирусом клещевого энцефалита. Для лейкоэнцефалитов характерны нарушения чувствительности и мозжечковая симптоматика с исходом в выздоровление в 78% случаев. При полиоэнцефалитах преобладают нарушения сознания и судороги, а при панэнцефалитах — двигательные расстройства и нарушения когнитивных функций с исходом в когнитивный или неврологический дефицит у 45–77%. Таким образом, топическая характеристика энцефалитов у детей определяет клиническую картину и зависит от возраста ребенка и этиологии. Установление связи между данными параметрами позволяет совершенствовать раннюю диагностику и прогноз заболевания.

Ключевые слова: дети, энцефалиты, инфекция, клинические проявления, МРТ.

Childhood encephalitis is as high as 19–20% in the structure of morbidity of neuroinfections and a high risk for neurological deficit. The study was undertaken to delineate the clinical, etiological, and topical characteristics of encephalitis in children from the 10-year data of the Research Institute of Childhood Infections. The clinical presentation, etiology, and magnetic resonance imaging results were analyzed in 302 children aged from 1 month to 18 years with encephalitis. The pattern of encephalitides was ascertained to present as leukoencephalitis (75%), polioencephalitis (17%), and panencephalitis (8%). Viral encephalitis was found in 76% of the children whereas bacterial encephalitis was seen in 8,7% and mainly associated with *B. burgdorferi* s.l. Leukoencephalitis was specified to be related to herpesviruses, more commonly to its types 3, 4, and 6 in 78% of cases. In 82% of cases, the etiology of panencephalitis was associated with congenital viral infection, among which cytomegalia amounted to almost one third and polioencephalitis was caused by tick-borne encephalitis virus in 45% of cases. Leukoencephalitis was characterized by impaired sensitivity and cerebellar symptomatology with an outcome to recovery in 78% of cases. Polioencephalitis showed a preponderance of unconsciousness and convulsions whereas panencephalitis exhibited movement disorders and cognitive impairments with an outcome to cognitive or neurological deficit in 45–77% of cases. Thus, the topical characteristics of encephalitis in children determine its clinical presentation and depend on age and etiology. The established correlation between these parameters makes it possible to improve the early diagnosis and prognosis of the disease.

Key words: children, encephalitis, infection, clinical manifestations, magnetic resonance imaging.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3: 104–111

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НИИ детских инфекций, зав. каф. инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Иванова Галина Петровна — д.м.н., рук., в.н.с. отдела интенсивной терапии неотложных состояний НИИ детских инфекций, асс. той же каф.

Мурина Елена Александровна — д.б.н., рук., в.н.с. отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования НИИ детских инфекций

Суровцева Анна Владимировна — асс. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы того же учреждения

197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Энцефалиты у детей составляют до 19–20% в структуре нейроинфекционной патологии и отличаются тяжестью течения и высоким риском развития неотложных состояний [1–6]. По данным ВОЗ, частота регистрации энцефалитов ежегодно со-

Скрипченко Елена Юрьевна — к.м.н., асс. каф. психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-невролог городского центра рассеянного склероза 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Трофимова Татьяна Николаевна — д.м.н., проф., гл.н.с. Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, гл.н.с. НИИ экспериментальной медицины РАМН

197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9

ставляет 7—9 на 100 000 населения, при этом на детский возраст приходится до 70—75% всех случаев заболевания. Известно, что этиологическая структура энцефалитов в отдельных странах определяется природно-климатическими, социально-экономическими факторами и охватом населения вакцинацией [7]. Изменение графика вакцинации существенно влияет на показатель заболеваемости и на частоту развития осложнений, связанных с той или иной инфекцией. В связи с чем этиологическая структура имеет существенные изменения в различные временные периоды и на отдельных территориях.

Клиническая картина энцефалитов у детей также характеризуется полиморфизмом как очаговой неврологической, так и внечерепной симптоматики [8—12]. В настоящее время в литературе имеется достаточное число публикаций, посвященных взаимосвязи этиологии и клинических проявлений энцефалитов, а также особенностям топической локализации процесса в структурах ЦНС для той или иной этиологии. Однако эти результаты нередко носят противоречивый характер [13—18]. Тем не менее уточнение особенностей локализации процесса в ЦНС, а также клинических проявлений в зависимости от этиологии и возраста пациента является значимым для ранней диагностики и стартовой терапии пациентов с инфекционными поражениями ЦНС. Все это определяет актуальность настоящего исследования.

Цель: представить клинико-этиологическую и топическую характеристику энцефалитов у детей, госпитализированных в клинику НИИ детских инфекций за 10-летний период.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ клинической картины, течения и исходов энцефалитов у 302 детей в возрасте от 1 мес до 17 лет, получавших лечение в клинике НИИ детских инфекций. Диагностика основывалась на наличии очаговых неврологических симптомов, установлении роли инфекционных возбудителей в их развитии, а также на наличии положительной динамики от проводимой терапии. Этиологическая диагностика проводилась в следующих лабораторных отделах института: вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования, молекулярной микробиологии и эпидемиологии, микробиологии человека. Серологическая диагностика осуществлялась методом твердофазного иммуноферментного анализа с определением специфических антител IgM, IgG в сыворотке крови к следующим инфекционным агентам: вирусу простого герпеса 1—2-го типа, цитомегалии, вирусу варицелла-зостер, вирусу герпеса 6-го типа, вирусу клещевого энцефалита,

энтеровирусам, вирусу краснухи, парвовирусу B19, а также на *Borrelia burgdorferi* s.l., *Chlamydia pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia* и *Toxoplasma gondii*. К ряду инфекционных агентов определялся индекс avidности антител IgG. Для диагностики энцефалитов, вызванных вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ), определялись антитела М и G класса к различным антигенам вируса: IgM (VCA), IgG (VCA), IgG (EA), IgG (NA). Для выявления группы респираторных вирусов исследовалась сыворотка крови двукратно с интервалом 14—20 дней на антитела к вирусам гриппа, парагриппа методом реакции торможения гемагглютинации, к аденовирусу методом реакции связывания комплемента. Диагностическим считалось нарастание в крови титра антител в 4 раза. Для диагностики энтеровирусной инфекции также применялся метод мРСК, определяющий наличие антигенов различных серотипов энтеровирусов в крови, спинномозговой жидкости (СМЗ) и фекалиях. Молекулярно-генетические методы включали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и ПЦР real time диагностику с исследованием крови и СМЖ на следующие инфекционные агенты: герпесвирусы (1—6-го типа), вирус клещевого энцефалита, парвовирус B19, энтеровирусы, вирус гриппа, вирус парагриппа, аденовирус, *B. burgdorferi* s.l. Всем больным также проводилось иммуноцитохимическое исследование лимфоцитарной взвеси клеток СМЖ и лимфоцитов крови с использованием моноклональных антител производства фирмы Dako (Дания) и BioGenex (США) к вирусу простого герпеса, цитомегаловируса, вирусу герпеса 6-го типа, вирусу Эпштейна—Барр, вирусу варицелла-зостер, *C. pneumonia*, *M. pneumonia* и *T. gondii*. Определение антигена проводили с помощью светового микроскопа. Критерием положительной оценки считалось обнаружение гранул в лимфоцитах крови и/или в клетках СМЖ, имеющих различную интенсивность окраски: от светло- до темно-коричневой при использовании одного из наборов моноклональных антител.

При проведении иммуноферментного анализа и определении индекса avidности антител применялись тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), для ПЦР — ООО «AmpliSens», производитель ООО «ИнтерЛабСервис» (Москва). В диагностике также использовались диагностические сыворотки к вирусным агентам производства НИИ гриппа РАМН, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера. Топическая диагностика включала проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного или головного и спинного мозга на сверхвысокопольных томографах 1,5 с использованием стандартных импульсных последовательностей и контрастированием. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью персонального компьютера с применением пакета прикладных программ Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel XP с использо-

ванием параметрических и непараметрических критериев. Достоверными данные считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от длительности нарастания неврологической симптоматики у пациентов с энцефалитами было установлено острое — у 170 (56,3%), затяжное — у 53 (17,5%) и хроническое течение — у 79 (26,2%). Острое течение характеризовалось нарастанием неврологических симптомов в среднем в течение 3—7 дней. Затяжное течение имело длительность прогрессирования от 2 нед до 4 мес (в среднем $3,2 \pm 0,4$ мес), а хроническое — более 6 мес. При этом наблюдался как рецидивирующий, так и постепенно прогрессирующий характер нарастания симптомов. Доминировало первично-хроническое течение инфекции (68%) с отсутствием острого периода развития симптомов. На основании комплексной клинко-лучевой топиической характеристики изменений в структурах головного мозга были диагностированы следующие синдромы: лейкоэнцефалита, полиоэнцефалита и панэнцефалита.

Основную группу составили дети с преимущественным поражением белого вещества — 229 (75,8%) больных, которым был установлен диагноз лейкоэнцефалита. У 51 (16,9%) ребенка было выявлено поражение серого вещества (коры и/или подкорковых ганглиев, ядер краниальных нервов), или полиоэнцефалит, у 22 (7,9%) детей — диффузное поражение структур головного мозга, или панэнцефалит. Определены различия между частотой хронического и острого течения у детей в зависимости от топической локализации процесса. Так, при лейкоэнцефалитах и полиоэнцефалитах преобладало острое течение заболевания — в 56,8 и 72,6% случаев соответственно. Тогда как при панэнцефалитах наиболее часто (68%) наблюдалось хроническое течение. Частота затяжного течения в группах не имела достоверных различий.

В зависимости от распространенности воспалительных изменений в структурах нервной системы с вовлечением оболочек, спинного мозга, периферических и/или краниальных нервов диагностировались синдромы: энцефалита или менингоэнцефалита, энцефаломиелита, энцефаломиелополирадикулоневрита. При по-

ражении 2-й пары краниальных нервов и развитии ретробульбарного неврита устанавливался диагноз оптикоэнцефалита, а в случаях развития энцефаломиелита и ретробульбарного неврита — оптикоэнцефаломиелита. Однако, если поражение головного и спинного мозга наблюдалось при лейко-, полио- и панэнцефалитах практически с одинаковой частотой, то поражение краниальных и спинальных нервов встречалось преимущественно при синдромах, связанных с поражением белого вещества. Изолированное вовлечение структур только головного мозга во всех группах составило 63%. На втором месте по частоте был синдром энцефаломиелита, а достоверно более редко наблюдались оптикоэнцефалиты, оптикоэнцефаломиелиты и энцефаломиелополирадикулоневриты.

Средний возраст детей с энцефалитами составил $5,3 \pm 1,2$ года, преобладали дети в возрасте от 13 до 17 лет (25,8%) и от 4 до 6 лет (22,1%), а самой немногочисленной (30 детей) оказалась группа детей в возрасте до 1 года (табл. 1). Мальчиков было 158 (52,3%), девочек 144 (47,7%). Выявлены возрастные различия в зависимости от топической локализации и характера течения заболевания. Так, при остром течении энцефалитов, протекавших с поражением белого вещества, преобладал возраст от 4 до 6 лет (41,7%), а при затяжном и особенно хроническом течении — от 13 до 17 лет. В отличие от лейкоэнцефалитов при панэнцефалитах дети до 3 лет составили 86,4%, а наиболее многочисленной оказалась группа детей до 1 года. Среди пациентов школьного возраста панэнцефалиты наблюдались лишь в отдельных случаях. Это свидетельствует о том, что дети младшего возраста более склонны к формированию диффузного поражения структур головного мозга, тогда как дети старше 3 лет чаще имели более локальные формы энцефалитов. При полиоэнцефалитах доминировал возраст детей от 10 до 12 лет и до 1 года.

На рис. 1. представлена частота топических синдромов энцефалитов в разных возрастных группах. Практически во всех группах дети с лейкоэнцефалитами составили большую часть пациентов — 95% в некоторые возрастные периоды. Средний возраст детей с лейкоэнцефалитами был $8,8 \pm 1,9$ года, а с полиоэнцефалитами — $5,7 \pm 0,8$ года. Достоверно самыми младшими были больные с панэнцефалитами ($1,6 \pm 0,5$ года).

Таблица 1. Распределение детей с лейко-, пан- и полиоэнцефалитами по возрасту (абс./%)

Группа	Возраст						Всего
	до 1 года	1—3 года	4—6 лет	7—9 лет	10—12 лет	13—17 лет	
Лейкоэнцефалиты ($n=229$)	0	35/15,3	63/27,5	30/13,1	28/12,2	73/31,9	229/100
Панэнцефалиты ($n=22$)	15/68,2	4/18,2	0	1/4,5	1/4,5	1/4,5	22/100
Полиоэнцефалиты ($n=51$)	15/29,4	3/5,9	4/7,8	10/19,6	16/31,4	3/5,9	51/100
Итого	30/9,9	42/13,5	67/22,1	41/13,8	45/14,9	77/25,8	302/100

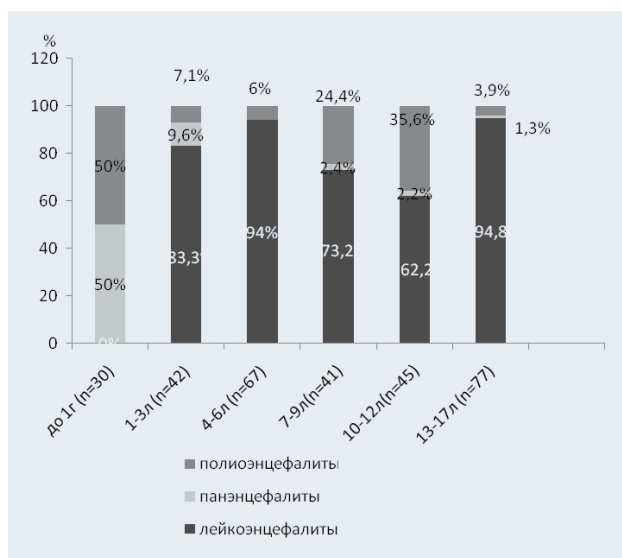


Рис. 1. Частота лейко-, пан- и полиоэнцефалитов в различных возрастных группах (n=302).

В 76,4% случаев энцефалиты имели вирусную этиологию с доминированием представителей семейства герпесвирусов в виде моно- или микстинфекции (рис.2). Из герпесвирусной этиологии наиболее часто встречались энцефалиты, вызванные вирусом варицелла-зостер (21,9%), несколько реже (11,6%) регистрировалась смешанная герпесвирусная инфекция, а также инфекция, обусловленная другими представителями данного семейства. Энцефалиты, вызванные вирусом клещевого энцефалита и энтеровирусом, составили 9,3 и 6,6% соответственно. Бактериальная этиология наблюдалась в 8,7% случаев, с доминированием *B.burgdorferi* s.l. (до 84%), вирусно-бактериальная этиология — у 5,6% больных, неуточненная — у 10%. В единичных случаях причиной заболевания были респираторные вирусы (гриппа и аденовирус), вирус краснухи, парвовирус В19, а также другие инфекционные агенты — токсоплазмы, хламидии, микоплазмы и стрептококк группы А.

Выявлены особенности топика поражения структур ЦНС в за-

висимости от этиологии заболевания (табл. 2). Так, наиболее часто острое течение лейкоэнцефалитов было связано с вирусом варицелла-зостер, несколько реже с вирусом Эпштейна—Барр. При затяжном течении среди этиологических факторов преобладала *B. burgdorferi* s.l. и был выявлен высокий процент неуточненной этиологии (28,9%).

Среди детей с хроническим течением заболевания наибольший процент приходился на смешанную герпесвирусную инфекцию. У большинства детей с хроническим течением (80,7%) выявлялось сочетание двух вирусов — вируса герпеса 6-го типа и вируса Эпштейна—Барр или вируса герпеса 6-го типа и цитомегаловируса или вируса Эпштейна—Барр и цитомегаловируса; у 2 детей — трех вирусов, а у 3 детей — четырех вирусов герпеса: вируса герпеса 6-го типа, вируса Эпштейна—Барр, цитомегаловируса и вируса простого герпеса. Среди смешанной герпесвирусной инфекции сочетание вируса герпеса 6-го типа и вируса Эпштейна—Барр выявлялось наиболее часто — у 58%. Вероятно, данный факт связан со способностью бета- и гамма-герпесвирусов поражать иммунокомпетентные клетки с развитием иммунопатологических реакций и хронической демиелинизации ЦНС. Доминирующими в этиологии полиоэнцефалитов были вирус клещевого энцефалита (45,1%), вирус простого герпеса и энтеровирус. В развитии

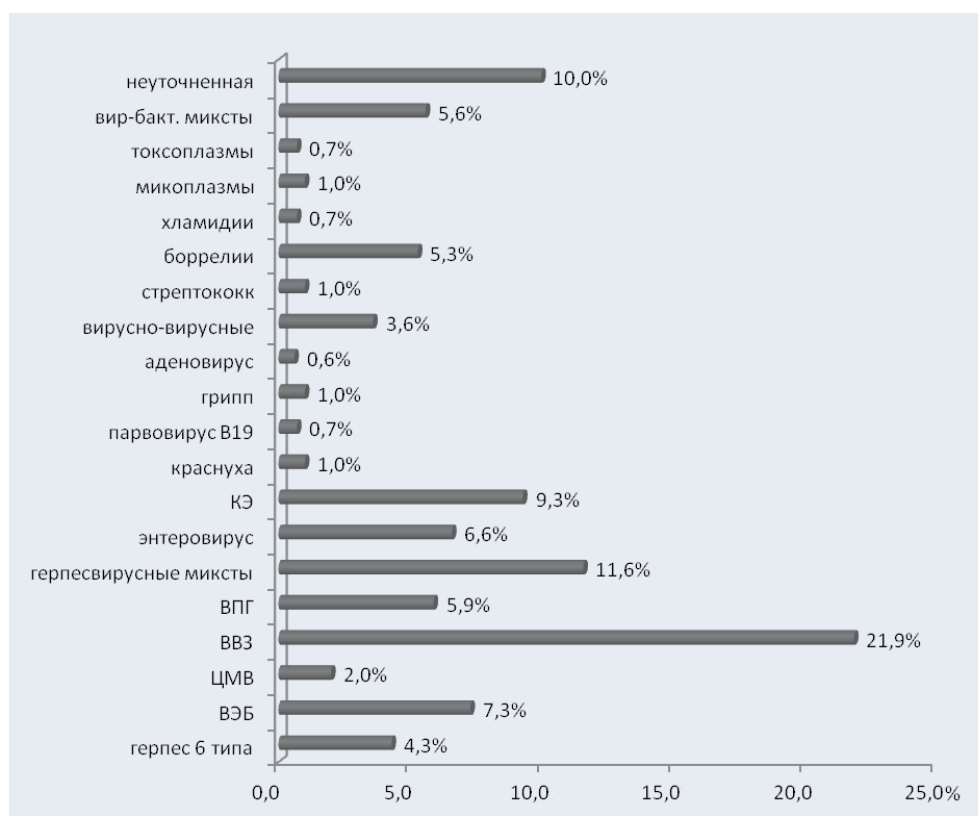


Рис. 2. Этиологическая структура энцефалитов у детей (n=302).

ВКЭ — вирус клещевого энцефалита; ВПГ — вирус простого герпеса; ВВЗ — вирус варицелла-зостер; ЦМВ — цитомегаловирус; ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр.

Таблица 2. Этиологическая структура лейко-, пан- и полиоэнцефалитов у детей, абс./%

Этиология	Лейкоэнцефалиты, n=229	Панэнцефалиты, n=22	Полиоэнцефалиты, n=51
ВГ-6	11/4,8	2/9,1	0
ВЭБ	19/8,3	3/13,6	0
ЦМВ	2/0,9	4/18,2*	0#□
ВВЗ	64/27,9	0*	2/3,9
ВПГ	5/2,3	1/4,5	12/23,5**
Микст-герпесвирусы	30/13,1	4/18,2	1/2***
Энтеровирус	17/7,4	0	7/13,7
ВКЭ	5/2,3	0	23/45,1***
Вирус краснухи	2/0,9	1/4,5	0
Парвовирус В19	2/0,9	0	0
Вирус гриппа А	3/1,3	0	0
Аденовирус	2/0,9	0	0
Вирусно-вирусная	8/3,4	0	2/3,9
Стрептококки группы А	3/1,3	0	0
<i>B. burgdorferi</i> s.l.	16/7	0	0
Хламидии	2/0,9	1/4,5	0
Микоплазмы	2/0,9	1/4,5	0
Токсоплазмы	0	1/4,5	S
Вирусно-бактериальная	13/5,7	4/18,2	0
Неуточненная	23/10	0	3/5,9**

Примечание. ВГ-6 — вирус герпеса 6-го типа; ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; ЦМВ — цитомегаловирус; ВВЗ — вирус варицелла-зостер; ВПГ — вирус простого герпеса; ВКЭ — вирус клещевого энцефалита. Достоверность различия ($p < 0,05$): * — между лейко- и панэнцефалитами; ** — между пан- и полиоэнцефалитами; # — между лейко- и полиоэнцефалитами.

панэнцефалитов основным этиологическим фактором оказалась врожденная герпесвирусная инфекция (68%), а наиболее частым агентом — цитомегаловирус.

Основной в клинической картине всех энцефалитов была очаговая неврологическая симптоматика, тесно связанная с топикой поражения и локализацией очаговых изменений в структурах головного мозга. В 55—67% случаев одновременно с развитием очаговых наблюдались внецеребральные симптомы, появление которых помогало в клинической диагностике заболевания, особенно в случаях их специфичности для определенной инфекции. Среди внецеребральных симптомов наиболее частыми были проявления респираторной инфекции верхних дыхательных путей (68%), лимфаденопатия (54%) и экзантемы (36%). К более редким симптомам относились энантемы, диарея, сиалоаденит, гепатит, пневмония и бронхиты, частота которых колебалась от 1 до 12%.

Анализ клинической картины у 229 детей с лейкоэнцефалитами показал, что среди очаговой неврологической симптоматики наиболее часто отмечались мозжечковые нарушения (91,3%), а также пирамидные расстройства (89,9%). В 46% случаев возникали

расстройства поверхностной и/или глубокой чувствительности, а в 67,2% — нарушения функции краниальных нервов, среди которых преобладали поражения глазодвигательной группы (57,8%) и зрительного нерва (25%) с развитием ретробульбарного неврита. Общенифекционный и менингеальный синдромы встречались у 64% больных. Крайне редко наблюдались тяжелые расстройства сознания до уровня сопоркома (1,7%) и судорожный синдром (6,1%). У 59,8% пациентов отмечалось изолированное поражение белого вещества головного мозга, у 20,1% — сочетанное поражение проводников головного и спинного мозга, у 17,5% — одновременное вовлечение зрительного нерва и/или периферических нервов.

Клиническая картина лейкоэнцефалитов имела свои особенности в зависимости от характера течения заболевания. Так, при остром течении проявления нередко имели моносимптомный характер, тогда как при хроническом течении, как правило, одновременно вовлекались различные системы головного мозга (пирамидная, чувствительная, мозжечковая и др.), что приводило к развитию многочисленных клинических симптомов. В отличие от очаговых неврологических проявлений большая выраженность

плеоцитоза наблюдалась при остром течении заболевания, тогда как при хроническом — плеоцитоз до 50 клеток в 1 мкл встречался в 70% случаев. При проведении МРТ у пациентов наблюдались очаговые изменения чаще многоочагового характера в белом веществе больших полушарий, а также в стволе и мозжечке, а при синдроме энцефаломиелита — в шейном и/или грудном отделах спинного мозга.

При полиоэнцефалитах у большинства детей развитие заболевания дебютировало с судорог и/или прогрессирующего расстройства сознания, у 6 (11,7%) пациентов — с развития гемипарезов и речевых нарушений, что было характерно для локализации очаговых изменений в кортикально-субкортикальных отделах височной доли. После восстановления сознания у больных наблюдались речевые нарушения, амнезия, апраксия. Мозжечковая симптоматика, как и при лейкоэнцефалитах, была достаточно частым клиническим проявлением заболевания. Причиной бульбарной и глазодвигательной симптоматики при полиоэнцефалитах было поражение ядер краниальных нервов. Нередкими у данных больных также были экстрапирамидные расстройства. При этом у 13,7% детей наблюдался акинетико-ригидный синдром, в 23,5% случаев — гиперкинезы миоклонического характера. В отличие от лейкоэнцефалитов при полиоэнцефалитах расстройства чувствительности встречались лишь у 7,8% детей.

Общеинфекционный синдром присутствовал в большинстве случаев. Острое течение наблюдалось у 37 (2,5%) больных, а в остальных случаях — хроническое и затяжное течение. При хроническом течении отмечалось прогрессирование очаговой неврологической симптоматики, имеющей клиническую специфичность в зависимости от этиологии. У 23,3% детей был установлен синдром полиоэнцефаломиелита, для которого было характерно сочетание вялых и спастических параличей и парезов, сопровождающихся «мозаичностью» нарушений. Так, при хроническом течении клещевого энцефалита, как правило, имело место нарастание парезов, гиперкинетического синдрома или развитие эпилепсии Кожевникова, нередко в сочетании с нарушением когнитивных функций.

При панэнцефалитах отмечалась множественная очаговая неврологическая симптоматика, характерная для поражения как белого, так и серого вещества головного мозга. Клинические проявления панэнцефалитов в виде вялости и сонливости в 83,3% случаев манифестировали в течение первых месяцев жизни ребенка. В 1/2 случаев отмечались симптомы поражения других органов, чаще легких и печени. В неврологическом статусе имела место задержка психомоторного развития, наблюдалось развитие центральных парезов, а также симптоматической эпилепсии в виде фокальных и вторично-генерализованных приступов.

Заболевание впервые диагностировалось в возрасте $3,3 \pm 0,8$ мес. В 50% случаях инфекционные проявления сочетались с пороками мозга — гипогенезией или агенезией мозолистого тела, гипоплазией мозжечка, полимикрогирией, корковыми дисплазиями. Сочетание пороков и воспалительного процесса было характерно для врожденной инфекции ЦНС.

В отдельных случаях панэнцефалиты манифестировали после 1 года. При этом за 2—3 нед до развития очаговых неврологических симптомов наблюдалось повышение температуры, а в последующем отмечалось прогрессирование парезов, атаксии и глазодвигательных нарушений. Постепенно появлялся когнитивный дефицит, который характеризовался задержкой формирования речи и праксиса. На МР-томограмме у больных наблюдался диффузный процесс дис- и демиелинизации с заинтересованностью больших полушарий и проводников спинного мозга, участки глиоза. В редких случаях причиной панэнцефалитов было остро развивающееся воспаление с последующим тотальным вовлечением различных структур головного мозга.

У 1 ребенка заболевание по данным клинико-лучевой картины укладывалось в диагноз «лейкоэнцефалит Харста». На МР-томограмме выявлялось очаговое поражение белого вещества полушарий большого мозга и мозжечка в сочетании с вовлечением подкорковых ганглиев и появлением мелких геморагий в субкортикальных отделах лобных и теменных долей. Клиническая картина не имела отличий от полиоэнцефалита, и окончательный диагноз устанавливался на основании лучевой диагностики.

При затяжном течении панэнцефалитов, также как и при хроническом, наблюдалось постепенное нарастание когнитивного дефицита, очаговой неврологической симптоматики в течение 3—4 нед. У больных с затяжным течением тяжелых расстройств сознания не наблюдалось, но в 1/2 случаев развитие очаговой неврологической симптоматики сопровождалось оглушением. У детей отмечалось сочетание гемипарезов, расстройств чувствительности, мозжечковых и глазодвигательных нарушений. Судорожный синдром присутствовал у большинства пациентов, но только в 4 случаях имел стойкий медикаментозно-резистентный характер. Длительность частичного регресса симптоматики при панэнцефалитах составила 1—5 лет. Исходы в случаях затяжного и хронического течения определялись степенью вторично возникающих нейрональных нарушений, а также наличием сопутствующих пороков развития мозга, а при остром течении — выраженностью воспалительно-деструктивных изменений.

Дифференциальная диагностика характера очаговой неврологической симптоматики у пациентов с различными клинико-лучевыми топическими синдромами позволила выявить большую частоту досто-

Таблица 3. Частота клинических симптомов в зависимости от топике поражения при лейко-, полио- и панэнцефалитах у детей (абс./%)

Симптомы	Лейкоэнцефалиты, n=229	Полиоэнцефалиты, n=51	Панэнцефалиты, n=22
Общеинфекционные	148/64,6	49/96,1*	7/36,4 [#]
Нарушение сознания	50/21,8	41/80,4*	5/22,7 [#]
Рефлекторные нарушения	95/41,5	5/9,8*	0**
Парезы	111/48,5	46/90,2*	22/100**
Расстройства чувствительности	145/63,3	4/7,8*	8/36,4
Мозжечковые нарушения	209/91,3	47/92,1	20/90,9
Когнитивный дефицит	18/7,9	18/35,3*	22/100**
Гиперкинезы	12/5,2	12/23,5*	4/18,1
Акинетико-ригидный синдром	16/6,9	7/13,7	6/27,3
Судороги	14/6,1	49/96,1*	14/63,6**
Нарушение функции 2-й пары краниальных нервов	39/17	0	2/9,1
Нарушение функции других краниальных нервов	115/50,2	24/47,1	13/59
Нарушения тазовых функций	52/22,7	3/5,9*	2/9,1
Воспалительные изменения в СМЖ (плеоцитоз)	184/80,3	48/94,1	5/22,7

Примечание. Достоверные различия ($p < 0,05$): * — между лейко- и полиоэнцефалитами; ** — между лейко- и панэнцефалитами; [#] — между пан- и полиоэнцефалитами.

верных различий между лейко- и полиоэнцефалитами, чем между лейко- и панэнцефалитами. Так, между лейко- и полиоэнцефалитами наблюдались различия по 9 признакам из 14, тогда как между лейко- и панэнцефалитами — только по 4 симптомам из 14 (табл. 3). При полиоэнцефалитах достоверно чаще отмечались парезы, чем рефлекторная пирамидная симптоматика, редкими были нарушения чувствительности, а частыми — судорожный синдром и расстройство сознания. При панэнцефалитах парезы почти в $1/2$ случаев сочетались с чувствительными расстройствами и нарушениями когнитивных функций.

Установлено, что в большинстве случаев более благоприятный исход наблюдался у детей с инфекционным поражением белого вещества. Так, для лейкоэнцефалитов было характерно полное выздоровление в 44,5% случаев или легкий неврологический дефицит с изменением рефлексов, составивший в среднем $1,5 \pm 0,6$ балла по шкале EDSS, у 42,8% детей. Среднетяжелый и тяжелый дефицит наблюдался в исходе только в 7,9% случаев, а в 10% было диагностировано развитие рассеянного склероза. В отличие от лейкоэнцефалитов при полиоэнцефалитах в $1/2$ случаев наблюдалось формирование симптоматической эпилепсии. При панэнцефалитах у 77% детей в исходе выявлялись нарушения когнитивных функций различной степени

тяжести, а также неврологический дефицит. Летальность среди всех пациентов с энцефалитами за 10-летний период в клинике НИИ детских инфекций составила 1,3%, в том числе при лейкоэнцефалитах — 0,4%, панэнцефалитах — 4,5%, полиоэнцефалитах — 3,9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сопоставление клинической картины энцефалитов у детей с топической локализацией изменений в ЦНС по результатам МРТ-диагностики, а также с этиологическим фактором и возрастом манифестации заболевания позволило авторам сделать следующие выводы.

1. Энцефалиты характеризуются особенностями клинических проявлений, тесно связанных с топической локализацией воспалительного процесса в структурах головного мозга, а также возрастом ребенка и этиологией заболевания. В структуре энцефалитов у детей лейкоэнцефалиты составляют до 75%, в отличие от полиоэнцефалитов, на долю которых приходится 17%, и панэнцефалитов, встречающихся в 8% случаев. Топический диагноз энцефалитов устанавливается на основании результатов МРТ-исследования и особенностей клинической картины заболевания.

2. В этиологии энцефалитов у детей в 76% случаев имеют значение вирусные агенты, тогда как бактериальная и смешанная инфекции являются достоверно более редкими. Выявлена зависимость топической локализации изменений в веществе головного мозга от этиологии заболевания. Так, при лейкоэнцефалитах герпесвирусная этиология составляет 78%, тогда как при полиоэнцефалитах доминирующим (45%) является вирус клещевого энцефалита. Развитие панэнцефалитов в 82% случаев обусловлено врожденной вирусной инфекцией. Установлено, что лейкоэнцефалиты составляют до 95% энцефалитов у детей от 4 до 6 лет и от 13 до 17 лет, тогда как полиоэнцефалиты — $\frac{1}{2}$ случаев энцефалитов у детей до 1 года и 30% — у пациентов 7—12 лет, а возраст детей с панэнцефалитом в 86% случаев моложе 3 лет.

3. В клинической картине лейкоэнцефалитов преобладают расстройства чувствительности, пирамидная и мозжечковая симптоматика, исход которой в 87% случаев благоприятный — выздоровление без дефицита или с минимальными симптомами. Исключение составляет трансформация в рассеянный склероз, связанная с хроническим течением и наблюдающаяся в 10% случаев лейкоэнцефалита. При полиоэнцефалитах характерными являются нарушения сознания и судорожный синдром, а при панэнцефалитах — прогрессирующие двигательные и когнитивные нарушения. Так, при панэнцефалитах когнитивные нарушения и двигательный дефицит различной степени выраженности наблюдаются в 77% случаев, а при полиоэнцефалитах развитие симптоматической эпилепсии происходит в 51% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей. М: Медицина 2008; 424. (Skrichenko, N.V. Ivanova G.P. Tick-borne Infections in Children. Manual for physicians. M: Medicina 2008; 424.)
2. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А. Энтеровирусные инфекции: руководство для врачей. Ст-Петербург: НИИДИ 2012; 432. (Lobzin Ju.V., Skripchenko N.V., Murina E.A. Enteroviral Infections. Manual for physicians. St-Petersburg: NIIDI 2012; 432.)
3. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. Вирусные энцефалиты у детей. Учебное пособие для врачей. Ст-Петербург: Изд-во Н-Л 2011; 48. (Lobzin Ju.V., Skripchenko N. V, Ivanova G.P. et al. (Viral Encephalitis in Children: Tutorial Manual for physicians. St-Petersburg: Izdatel'stvo N-L 2011; 48.)
4. Деконенко Е.П., Кузнецов В.В. Вирусные менингиты, энцефалиты. Герпетические нейроинфекции. Макаров: София 2012; 242. (Dekonenko E.P., Kuznetsov V.V. Viral Meningitis, Encephalitis. Herpes virus Neuroinfections. Makarov: Sofija 2012; 242.)
5. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф. и др. Патогенетические аспекты течения и исходов лейкоэнцефалитов у детей. Ж нейрохирург и неврол дет возраста 2012; 3: 58—69. (Skrichenko N.V., Ivanova G.P., Zheleznikova G.F. et al. Pathogenetic Aspects of Leukoencephalitis Course and Outcome in Children. Zh nejrohir i nevrol det vozrasta 2012; 3: 58—69.)
6. Gerald M.L., Bennett J.E., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Encephalitis 2010; 87: 1243—1263.
7. Tunkel A.K., Glasser C.A., Bloch K.C. et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 47: 303—327.
8. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей. Журн инфектол 2009; 4: 36—43. (Skrichenko N.V., Ivanova G.P., Komancev V.N. et al. Current Features of Varicella Encephalitis in Children. Zhurn Infektol 2009; 1: 4: 36—43.)
9. Steiner I., Budka H., Chaudhuri A. et al. Viral meningoencephalitis: a re-view of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurol 2010; 17: 8: 999—1057.
10. Douvovianis M., Litman N., Goldman D.L. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. Clin Infect Dis 2009; 48: 12: 1713—1723.
11. Fujimoto H. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. Intern Med 2013; 42: 1: 33—40.
12. Rhoades R.E., Tabor-Godwin J.M., Tsung G., Feuer R. Enterovirus Infections of the Central Nervous System. Virology 2011; 411: 2: 288—305.
13. Gilden D., Cohrs R.J., Mahalingham R. et al. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis and treatment. Lancet Neurol 2009; 8: 731—740.
14. De Simone M., Muccio C.F., Megna A.S. Esposito G. Human herpes virus 6 encephalitis in immunocompetent patient: An unusual neuroradiological presentation. Clin Neurol Neurosurg 2013; 115: 2219—2222.
15. Salel M., Tanchoux F., Viguier A. et al. Reversible bilateral basal ganglia lesions related to Epstein-Barr virus encephalitis. J Neuroradiol 2013; 40: 5: 371—372.
16. Chen F., Li J., Liu T., Wang L., Li Y. et al. MRI characteristics of brainstem encephalitis in hand-foot-mouth disease induced by enterovirus type 71. Will different MRI manifestations be helpful for prognosis? Eur J Paediatr Neurol 2013; 17: 486—491.
17. Ozbek O., Koz O., Paksoy Y. et al. Epstein-Barr virus encephalitis: findings of MRI, MRS, diffusion and perfusion. Turk J Pediat 2011; 53: 6: 680—683.
18. Gulati P., Saini L., Jawa A., Das C.J. MRI in H1N1 encephalitis. Indian J Pediat 2013; 80: 2: 157—159.

Поступила 13.03.14

Медико-социальная значимость кишечных паразитозов у детского населения Азербайджана

Х.Н. Халафли

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Sociomedical importance of intestinal parasitic diseases in the pediatric population of Azerbaijan

Kh.N. Khalafli

Azerbaijan Medical University, Baku

Проведенными исследованиями установлено, что дети с кишечными паразитозами более подвержены различной заболеваемости, нежели дети без таковых. В частности, за последние 2 года в общей сложности среди первых было зарегистрировано $78,2 \pm 1,5\%$ случаев заболеваемости против $36,4 \pm 2,0\%$ случаев у детей без паразитозов ($t=16,72$; $p<0,001$). Суммарно, на каждого ребенка с кишечными паразитозами пришлось в среднем $0,78 \pm 0,11$ случая заболеваемости, по поводу которой отмечено $2,82 \pm 0,07$ случаев пропусков занятий в школе. Кишечные паразитозы представляют актуальную медико-социальную проблему, обусловленную в первую очередь высокой заболеваемостью детей, снижением успеваемости и физической активности.

Ключевые слова: дети, кишечные паразитарные заболевания, заболеваемость, успеваемость.

The performed investigations established that children with intestinal parasitic diseases were more prone to various diseases than those without the latter. In particular, in the last 2 years, there was a total of $78,2 \pm 1,5\%$ and $36,4 \pm 2,0\%$ cases in the former and the latter, respectively ($t=16,72$; $p<0,001$). Overall, an average of $0,78 \pm 0,11$ cases was per child with intestinal parasitic diseases with $2,82 \pm 0,07$ absences from school. Intestinal parasitic diseases are an urgent sociomedical problem that is primarily due to high mortality rates in children, to lower academic achievements and physical activity.

Key words: children, intestinal parasitic diseases, incidence, achievements.

Частота кишечных паразитозов среди населения с 80-х годов прошлого столетия стала рассматриваться как общий индикатор местного уровня социально-экономического развития [1, 2]. Влияние паразитозов на состояние здоровья и особенно на рост и развитие детей, также как и на работоспособность взрослых и стоимость медицинской помощи, создает порочный круг, который должен быть разорван при условии социального прогресса и улучшения благосостояния народа [3, 4]. Как показывают многочисленные исследования, там, где отмечается высокая распространенность кишечных паразитозов, особенно гельминтозов, неизменно отмечается низкий уровень жизни [5–9]. Исследования по выявлению медико-социальной значимости паразитозов в нашей республике актуальны в связи с их широкой распространенностью среди детского населения.

Целью исследования явилось изучение медико-социальной значимости кишечных паразитозов у детей в Азербайджане.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2010–2012 гг. нами была проведена работа по определению нозологической структуры и частоты кишечных паразитозов среди городских детей. С этой целью в 8 детских дошкольных учреждениях и 4 школах Ясамальского, Наримановского, Сабунчинского и Хазарского районов Баку провели сочетанное паразитологическое и проспективное исследование. На добровольной основе методом случайной выборки отобрали 1368 детей в возрасте от 3 до 17 лет. Кишечные паразиты выявили у 797 детей, остальные дети (571) — были без паразитозов. Использовали стандартные паразитологические методы А.А. Турдыева (1967) К. Kato, М. Miura (1954) и С. Graham (1941) в модификационных вариантах Р.Э. Чобанова с соавт. (1983). Диагностика гельминтозов осуществлялась с помощью: обнаружения яиц гельминтов в мазках фекалий; яиц остриц в соскобе с перианальных складок и визуального обнаружения яиц гельминтов или остриц в фекалиях. Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из обследованных 1368 детей кишечные паразитозы

© Х.Н. Халафли, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:112–115

Адрес для корреспонденции: Халафли Хатира Новруз гызы — к.м.н., доц. каф. эпидемиологии Азербайджанского медицинского университета AZ 1107 Баку, ул. Марданов гардашлары, 98

были выявлены у 797 детей. Как представлено в табл.1, наиболее инвазированы дети энтеробиозом — $40,5 \pm 1,7\%$, затем по нисходящей лямблиозом — $29,0 \pm 1,6\%$ ($t=4,59$; $p<0,001$), аскаридозом — $14,7 \pm 1,3\%$ ($t=4,92$; $p<0,001$), трихоцефалезом — $12,4 \pm 1,2\%$ ($t=5,19$; $p<0,001$) и сочетанием различных возбудителей — от $0,5 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,2\%$ ($t=3,18$; $p<0,001$).

Для выяснения вопроса, насколько кишечные паразитозы взаимообусловлены различными формами заболеваний детей, нами проведена следующая работа. При помощи родителей получены сведения о заболеваемости за последние 2 года 797 детей с кишечными паразитозами и 571 ребенка без таковых. Всего зафиксировано 14 форм заболеваний, в сомнительных случаях родители уточняли диагноз в территориальных районных детских поликлиниках. Сравнительный анализ полученных сведений представлен в табл.2.

Прежде всего отметим, что представленные в табл. 2 показатели заболеваемости детей обеих групп, согласно критерию Ван-дер-Вардена, существенно разнятся ($X=7,14$; $p<0,01$), т.е. заболеваемость намного выше среди детей, страдающих кишечными паразитозами. Так, согласно анкетированию, среди детей без кишечных паразитозов в течение последних 2 лет было зарегистрировано $36,4 \pm 2,0\%$ случаев заболеваемости, тогда как в первой группе детей суммарный показатель намного выше — $78,2 \pm 1,5\%$ ($t=16,72$; $p<0,001$). Нужно отметить, что столь высокая заболеваемость детей характерна для многих стран, что связано со снижением общего потенциала здоровья, обусловленным ухудшением экологических, иммунологических, пищевых и прочих факторов.

Среди детей с кишечными паразитозами удельный вес отдельных нозологических форм оказался не только более высоким, но и варьировал в более широких пределах, чем среди детей без паразитозов. Так, по частоте выявляемости все нозоформы были разделены на три группы. Первую группу составили тонзиллит, ОРЗ и диспепсия, их частота — от $12,2 \pm 1,2$ до $3,7 \pm 1,2\%$ ($t=0,88$;

$p>0,05$). На наш взгляд, это связано не только с возможными системными проявлениями паразитозов. Нами установлен низкий гигиенический статус полости рта у детей с кишечными паразитозами. В результате у детей повышается риск развития ОРЗ, тонзиллита, его хронизации. Вторую группу заболеваний с менее частой выявляемостью составили фарингит, бронхит, астма, инфекции и аллергозы, так или иначе связанные с неудовлетворительным состоянием гигиенического статуса полости рта. В третью группу заболеваний, частота выявления которых еще меньше, вошли сердечно-сосудистые, эндокринные, нервные, кожные и кишечные болезни.

Обращает внимание, что показатели заболеваемости существенно разнятся и среди детей с разными нозологическими формами паразитозов. Наиболее высокая заболеваемость детей энтеробиозом и лямблиозом — соответственно $90,1 \pm 1,7$ и $90,9 \pm 1,8\%$ ($t=0,32$; $p>0,05$), тогда как заболеваемость детей аскаридозом составляет от $49,2 \pm 4,4\%$ ($t=8,76$; $p<0,001$), а трихоцефалезом — $50,0 \pm 4,8\%$ ($t=0,12$; $p>0,05$). Выявленные нами факты открывают перспективы глубокого изучения влияния кишечных паразитозов на здоровье детей.

В группе детей с паразитозами в течение последних 2 лет было зафиксировано 89 случаев госпитализации по различным поводам, в группе детей без таковых — 28 ($4,9 \pm 0,9\%$; $t=4,44$; $p<0,001$). Выявлена ощутимая разница в количестве пропущенных занятий в школе в связи с заболеваниями. Среди детей-школьников, страдающих кишечными паразитозами ($n=630$), в течение последних 2 лет было зафиксировано 586 ($93,0 \pm 1,0\%$) случаев пропусков занятий, среди школьников без паразитозов ($n=351$) — 145 ($41,3 \pm 2,6\%$) случаев ($t=18,53$; $p<0,001$), при этом заметно различалась и кратность пропусков занятий.

Отмечено, что не всегда при заболеваниях родители обращаются за медицинской помощью, нередко проводят самостоятельное лечение детей, особенно в случаях,

Таблица 1. Возбудители кишечных паразитозов и уровень заболеваемости детей

Виды возбудителей паразитозов	Количество инвазированных	
	абс.	%
<i>Enterobius vermicularis</i>	323	$40,5 \pm 1,7$
<i>Ascaris lumbricoidis</i>	117	$14,7 \pm 1,3$
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	99	$12,4 \pm 1,2$
<i>Lambliа intestinalis</i>	231	$29,0 \pm 1,6$
<i>Ascaris lumbricoidis</i> + <i>Lambliа intestinalis</i>	5	$0,6 \pm 0,1$
<i>Ascaris lumbricoidis</i> + <i>Enterobius vermicularis</i>	6	$0,8 \pm 0,1$
<i>Ascaris lumbricoidis</i> + <i>Trichocephalus trichiurus</i> + <i>Enterobius vermicularis</i>	4	$0,5 \pm 0,1$
<i>Enterobius vermicularis</i> + <i>Lambliа intestinalis</i>	12	$1,5 \pm 0,2$
Всего	797	100

Таблица 2. Удельный вес и структура заболеваемости, зарегистрированной за последние 2 года у детей с кишечными паразитозами и без таковых

Структура заболевае- мости	Дети с кишечными паразитозами (n=797)										Дети без с кишечных пара- зитозов (n=571)	
	энтеробиоз (n=341)		аскаридоз (n=132)		трихоцефалез (n=108)		лямблиоз (n=243)		всего (n=797)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тонзиллит	46	14,6±2,0	7	5,3±2,0	4	3,7±1,6	40	16,5±2,4	97	12,2±1,2	24	4,2±0,8
Тонзиллит, потребо- вавший тонзиллэк- томии	20	6,7±1,4	4	3,0±1,5	3	2,8±1,6	15	6,2±1,6	42	5,3±0,8	6	1,1±0,4
ОРЗ	33	10,5±1,7	18	13,5±3,0	14	13,0±3,3	37	15,2±2,3	102	12,8±1,2	46	8,1±1,1
Фарингит	26	8,3±1,6	4	3,0±1,5	4	3,7±1,6	14	5,8±1,5	48	6,0±0,8	20	3,5±0,8
Бронхит	20	6,7±1,4	3	2,3±1,3	3	2,8±1,6	16	6,6±1,6	42	5,3±0,8	18	3,2±0,7
Бронхиаль- ная астма	18	13,7±1,9	3	2,3±1,3	3	2,3±1,6	14	5,8±1,5	38	4,8±0,8	12	2,1±0,6
Сердечно- сосудистые заболева- ния	8	2,5±0,9	2	1,5±1,1	0	—	4	1,6±0,8	14	1,8±0,5	3	0,5±0,3
Диспепсия	57	18,2±2,2	7	5,3±2,0	7	6,5±2,4	38	15,6±2,3	109	13,7±1,2	31	5,4±1,0
Эндокрин- ные заболе- вания	4	1,2±0,5	0	0	2	1,9±1,3	3	1,2±0,7	9	1,1±0,4	4	0,7±0,3
Инфек- ционные заболева- ния	14	4,5±1,2	7	5,3±2,0	4	3,7±1,6	13	5,3±1,4	38	4,8±0,8	9	1,6±0,5
Болезни нервной системы	8	2,5±0,9	2	1,5±1,1	3	2,3±1,6	5	2,1±0,9	18	2,3±0,5	6	1,1±0,4
Аллергиче- ские забо- левания	17	5,0±1,2	6	4,5±1,8	5	4,6±2,0	16	6,6±1,6	44	5,5±0,8	20	3,5±0,8
Болезни кожи	4	1,2±0,6	2	1,5±1,1	0	—	4	1,6±0,8	10	1,3±0,4	4	0,7±0,3
Кишечные заболева- ния	8	2,5±0,9	0	—	2	1,9±1,3	2	0,8±0,5	12	1,5±0,4	5	0,9±0,4
Общая заболевае- мость	283	90,1±1,7	65	49,2±4,4	54	50,0±4,8	221	90,9±1,8	623	78,2±1,5	208	36,4±2,0
Не определено	22	7,0±1,4	15	11,4±2,8	12	11,1±3,0	18	7,4±1,7	67	8,4±1,0	62	10,9±1,3

связанных с тонзиллитом, ОРЗ и диспепсией. Возможно, это одна из причин как высокого удельного веса заболеваемости указанными нозологиями, так и повышения кратности пропусков занятий в школе.

При проведении настоящего исследования мы столкнулись с важным в отношении здоровья детей фактом — неадекватным отношением родителей к оценке здоровья детей и предпринимаемым мерам

по их реабилитации. Ответы родителей на поставленные вопросы представлены в табл. 3. Значительная часть родителей детей с паразитозами оценили их здоровье как «очень слабое» или «слабое», в то же время оценку «здоровый» родители выставили своим детям в 28,4±1,6% случаев. Родители детей с кишечными паразитозами чаще проводили самостоятельное лечение детей при их заболеваниях и реже вызывали педи-

Таблица 2. Отношение родителей к здоровью детей и предпринимаемые меры по медицинской реабилитации

Варианты ответов	Частота перечисленных ответов				Достоверность различия	
	дети с кишечными паразитогами (n=797)		дети без кишечных паразитозов (n=571)		t	p
	абс.	%	абс.	%		
Оценка здоровья ребенка: очень слабое здоровье	76	9,5±1,0	17	3,0±0,7	5,33	<0,001
слабое здоровье	168	21,1±1,4	48	8,4±1,2	6,85	<0,001
ребенок относительно здоров	275	34,5±1,7	208	36,4±2,0	0,73	>0,05
ребенок здоров	226	28,4±1,6	237	41,5±2,1	4,96	<0,001
не определено	52	6,5±0,9	61	10,7±1,3	2,65	<0,01
Предпринимаемые меры: стараясь сами проводить лечение	214	26,9±1,6	102	17,9±1,6	3,98	<0,001
вызываем врача	262	32,9±1,7	253	44,3±2,1	4,22	<0,001
посещаем поликлинику	181	22,7±1,5	120	21,0±1,7	0,74	>0,05
обращаемся в стационар	93	11,7±1,1	42	7,4±1,1	2,78	<0,01
не определено	47	5,9±0,8	54	9,5±1,2	2,50	<0,01

атров на дом, нежели родители детей без паразитозов ($p<0,001$). При этом первая группа родителей чаще госпитализировала детей ($p<0,01$). По посещаемости поликлиники показатели в обеих группах родителей не различались.

Контакты с педагогами школ, в которых проводилась наша работа, показали, что у школьников с кишечными паразитогами чаще отмечались «относительно удовлетворительный» и «удовлетворительный» обобщенные уровни успеваемости — соответственно 12,2±1,3 и 47,3±2,0%, чем среди школьников без паразитозов, — 6,1±1,1% ($t=3,47$; $p<0,001$) и 28,8±2,4% ($t=5,93$; $p<0,001$). В то же время среди первых намного реже встречались «хороший» и «отличный» обобщенные уровни успевае-

мости — 19,7±1,6 и 7,3±1,0%, против 33,3±2,5% ($t=4,58$; $p<0,001$) и 21,9±2,2% ($t=6,03$; $p<0,001$) соответственно. При анализе данного положения было высказано мнение, что школьники с паразитогами имеют более низкую успеваемость, потому что чаще пропускают занятия, менее общительны, нередко испытывают речевые затруднения. Отмечается неудовлетворительная физическая активность школьников.

Таким образом, проблема кишечных паразитозов у детей демонстрирует актуальность и медико-социальную значимость, обусловленную высокой заболеваемостью детей, снижением успеваемости и физической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодня Е.И. Проблема профилактики паразитозов в современных условиях. Новости медицины и фармации 2005; 20: 9—15. (Bodnja E.I. The problem of prevention of parasitic diseases in the modern world. Novosti meditsiny i farmatsii 2005; 20: 9—15.)
2. Бельмер С.В. Лямблиоз у детей. Рус мед журн 2004; 12: 3: 141-144. (Bel'mer S.V. Giardiasis in children. Russkij meditsinskij zhurnal 2004; 12: 3: 141—144.)
3. Климкина Т.Н., Серегина Н.П. Лямблиоз — проблема и пути ее решения. Современные наукоемкие технологии 2004; 6: 90—91. (Klimkina T.N., Seregina N.P. Giardiasis — the problem and its solutions. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2004; 6: 90—91.)
4. Черкасский Б.Л. Инфекционные и паразитарные болезни человека. М: ГЭОТАР Медицина 2004; 246. (Cherkasskij B.L. Infectious and parasitic diseases of man. Moscow: GEOTAR Meditsina 2004; 246)
5. Bundy D.A. New initiatives in the control of helminthes. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 2004; 84: 4: e.467—468.
6. Chain de Bonilla L. Protozoarios Oportunistas. Invest Clin 2006; 32: 8: e55—57.
7. Hotez P.J., Brindley P.J., Bethony J.M. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. J Clin Invest 2008; 118: e1311—1321.
8. Jennifer K. Efficacy of Current Drugs Against Soil-Transmitted Helminth Infections. Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2008; 299: 16: e1937—1948.
9. Kvalsvig J.D. Parasites, nutrition, child development and public policy. Geneva: WHO, 2003; e55—65.

Поступила 27.07.13

Использование продуктов детского питания промышленного выпуска в рационе беременных женщин

М.В. Гмошинская, З.Г. Ларионова, И.В. Алешина, И.Я. Конь

Научно-исследовательский институт питания, Москва

Use of commercial baby foods in the nutrition of pregnant women

M.V. Gmshinskaya, Z.G. Larionova, I.V. Aleshina, I.Ya. Kon

Research Institute of Nutrition, Moscow

Представлены данные о возможности расширения ассортимента продуктов питания для беременных с помощью продуктов детского питания промышленного выпуска.

Ключевые слова: беременные женщины, пищевое поведение, особенности питания.

The paper gives data on the possibility of expanding the assortment of foodstuffs for pregnant women with commercial baby foods.

Key words: pregnant women, eating behavior, dietary habits.

Рациональное питание женщин в период беременности является необходимым условием нормального течения и благополучного исхода беременности, поддержания здоровья, хорошего самочувствия женщины и обеспечения адекватного роста и развития плода [1]. В то же время при организации питания беременных женщин нередко возникают трудности, обусловленные нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта в связи с особенностями его функционирования во время беременности (высокое стояние диафрагмы, снижение тонуса гладкой мускулатуры кишечника), а также обострением хронических заболеваний пищеварительной системы. В связи с этим в период беременности многие женщины нуждаются в существенных изменениях состава и консистенции продуктов и блюд. При этом вследствие часто возникающего снижения аппетита важным требованием являются высокие органолептические свойства продуктов и блюд. С этой целью могут использоваться стандартные диетологические подходы, механическое и химическое щажение.

Вместе с тем эффективным способом решения указанной диетической проблемы может, очевидно, служить включение в рацион беременных женщин широкого ассортимента продуктов и блюд, предназначенных для питания детей раннего возраста, которые сочетают в себе высокие органолептические свойства, адекватную и дифференцированную в различных продуктах степень измель-

чения, санитарно-эпидемиологическую и гигиеническую безопасность. Важным преимуществом продуктов и блюд, предназначенных для питания детей раннего возраста, является их гарантированная химическая и микробиологическая безопасность; гарантированный химический состав, соответствующий возрастным особенностям метаболизма и пищеварения; оптимальная и гарантированная степень измельчения, соответствующая возрастным особенностям жевательного аппарата и пищеварительной системы детей; высокое качество и безопасность сырья для производства продуктов и блюд прикорма; чрезвычайно широкий спектр сырьевых компонентов, используемых при производстве прикорма промышленного выпуска. Все эти особенности продуктов детского питания соответствуют требованиям, предъявляемым к продуктам питания для беременных женщин. Их герметично упаковывают в мелкоштучную тару, удобную для употребления, что обеспечивает возможность длительного хранения даже при комнатной температуре.

Продукты и блюда промышленного выпуска, предназначенные для питания детей раннего возраста, как правило, не требуют варки, а нуждаются только в разогревании или разведении водой или молоком. Их использование позволяет строить оптимальный рацион питания вне зависимости от сезонных колебаний ассортимента плодов и овощей. Продукты и блюда, предназначенные для питания детей раннего возраста, обладают высокими вкусовыми качествами, нежной консистенцией, благодаря предварительному размельчению продуктов, в них отсутствуют острые приправы и специи [2].

Оценка фактического питания беременных женщин, результаты которой были приведены в нашей предыдущей публикации, указывает на то, что беременные

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3: 116–119

Адрес для корреспонденции: Гмошинская Мария Владимировна — д.м.н., в.н.с. лаборатории возрастной нутрициологии НИИ питания РАМН

Конь Игорь Яковлевич — д.м.н., проф., рук. той же лаборатории

Ларионова Зоя Германовна — к.м.н., мл.н.с. той же лаборатории

Алешина Ирина Владимировна — мл.н.с. той же лаборатории

109240 Москва, Устьинский пр., д. 2/14

женщины спонтанно используют продукты детского питания достаточно широко [3]. Исходя из изложенного, представляется важным гигиеническое обоснование использования продуктов и блюд промышленного выпуска, предназначенных для питания детей раннего возраста, в рационе беременных женщин, в частности, обоснование их включения в рекомендуемый ассортимент продуктов питания беременных женщин.

С этой целью мы, прежде всего, сопоставили химический состав среднесуточного набора продуктов, рекомендованных в настоящее время для беременных женщин, и химический состав рациона, в который включены различные продукты и блюда промышленного выпуска для детского питания. Второй задачей явилось расширение ассортимента рекомендуемых продуктов и блюд для питания беременных путем включения в них

Таблица 1. Рекомендуемый среднесуточный набор продуктов для питания беременных женщин во II и III триместрах беременности (утвержден Минздравсоцразвития 15.05.2006. № 15-3/691-04 [4]) и набор продуктов для данного контингента женщин с использованием продуктов и блюд, предназначенных для питания детей раннего возраста (г, брутто)*

Рекомендуемый среднесуточный набор продуктов для питания беременных женщин		Набор продуктов для данного контингента женщин с использованием продуктов и блюд, предназначенных для питания детей раннего возраста	
продукты	количество	продукты	количество
Хлеб пшеничный	120	Хлеб пшеничный	120
Хлеб ржаной	100	Хлеб ржаной	100
Мука пшеничная	15	Мука пшеничная	15
Крупы	45	Крупы, в том числе инстантные каши для детского питания (указана порция готового блюда)	25 (250 г)
Макаронные изделия	15	Макаронные изделия	15
Картофель	200	Картофель	200
Овощи	500	Овощи	500
Фрукты свежие	300	Фрукты свежие, в том числе плодово-овощные пюре для детского питания	100/200
Соки плодовоовощные и нектары для беременных женщин	150	Соки плодовоовощные и нектары для детей	150
Фрукты сухие	20	Фрукты сухие	20
Сахар	60	Сахар	60
Кондитерские изделия	20	Детское растворимое печенье	20
Мясо, птица	170	Мясо, птица, мясные, мясорастительные, растительно-мясные консервы для детского питания	110/60
Рыба	70	Рыба	70
Творог 5%, 9% жирности	50	Творог 5%, 9% жирности, в том числе детский	50
Сметана, 10% и 15% жирности	15	Сметана, 10% и 15% жирности	15
Молоко, кефир и другие кисломолочные напитки, 3,2%, 2,5% жирности, в том числе для беременных женщин	500	Молоко, кефир и другие кисломолочные напитки, в том числе для детского питания	450
Масло сливочное	25	Масло сливочное	25
Масло растительное	15	Масло растительное	15
Яйцо, шт.	0,5	Яйцо, шт.	0,5
Сыр твердый	15	Сыр твердый	15
Чай черный	1	Чай черный	1
Соль йодированная	5	Соль йодированная	5
Кофе натуральный	3	Кофе натуральный	3

Примечание. * Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для беременных женщин, 2008.

Таблица 2. Химический состав рекомендуемого среднесуточного набора продуктов для питания беременных женщин во II и III триместрах беременности и набора продуктов для данного контингента женщин с использованием продуктов и блюд, предназначенных для питания детей раннего возраста (брутто)

Химический состав	Рекомендуемый среднесуточный набор продуктов для питания беременных женщин	Набор продуктов для данного контингента женщин с использованием продуктов и блюд, предназначенных для питания детей раннего возраста.	Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для беременных женщин, 2008
Белки, г	96	95,4	96
В том числе животные, г	60	59	
Жиры, г	90	92,4	96
В том числе растительный, г	23	24	
Углеводы, г	340	335	338
Энергетическая ценность, ккал	2556	2553	2550

различных продуктов и блюд детского питания промышленного выпуска. В табл. 1 представлены среднесуточный набор продуктов для питания беременных женщин во II и III триместрах беременности, утвержденный Департаментом медико-социальных проблем семьи, материнства и детства 15.05.2006 № 15-3/691-04 [4]? и набор продуктов для данного контингента женщин с использованием продуктов и блюд, предназначенных для питания детей раннего возраста.

Как следует из табл. 2, включение в рацион питания беременных женщин продуктов и блюд, предназначенных для питания детей раннего возраста, практически не меняет химический состав рекомендуемого среднесуточного набора продуктов для питания беременных женщин во II и III триместрах беременности и полностью обеспечивает физиологические потребности данного контингента женщин в пищевых веществах и энергии. Среди продуктов детского питания могут быть использованы:

молочные продукты: молоко для приготовления блюд, кефир и йогурт как кисломолочные напитки; творог;

плодоовощные пюре, десерты с молоком, плодово-овощные соки, морсы, компоты (в том числе выпускаемые под торговой маркой «ФрутоНяня») — на второй завтрак или полдник;

мясное пюре (в том числе выпускаемые под торговой маркой «ФрутоНяня»);

детское растворимое печенье;

мясорастительные, растительно-мясные консервы;

каши инстантные (в том числе выпускаемые под торговой маркой «ФрутоНяня») или каши для беременных женщин могут быть использованы на завтрак, ужин;

каши детские, готовые к употреблению (в том числе выпускаемые под торговой маркой «ФрутоНяня»).

Таким образом, продукты детского питания промышленного выпуска могут быть использованы наряду с традиционными продуктами и позволяют расширить ассортимент продуктов питания, предназначенных для беременных, организовать питание этих

женщин вне дома (на работе, в поликлинике, во время прогулок). В табл. 3 приведено примерное двухдневное меню для беременных и кормящих женщин с включением продуктов детского питания промышленного выпуска.

Следует подчеркнуть, что обучение женщин принципам оптимального питания приводило к увеличению частоты использования ими в своем рационе продуктов и блюд детского питания промышленного выпуска. Обучение женщин проводили во время школ матерей по образовательным программам «Оптимизация питания различных групп населения». Занятия в школе матерей предусматривали серию лекций и семинаров по организации питания женщин во время беременности. Женщинам предлагали наборы продуктов, а также возможный ассортимент продуктов с учетом их пищевых привычек и пищевых пристрастий. Большое внимание уделялось включению в рацион питания специализированных продуктов питания для женщин данного контингента и возможному расширению ассортимента их рационов за счет продуктов детского питания промышленного выпуска. В зависимости от своих пищевых пристрастий женщины сами выбирали продукты детского питания. Общая продолжительность наблюдения составляла не менее 8 нед.

После завершения курса лекций 40 беременных женщин представили повторные данные по фактическому питанию. До начала обучения плодовоовощные соки для детского питания промышленного выпуска использовали в своем питании 38% беременных женщин, после окончания обучения — 67,5%; плодовоовощные пюре — 33 и 52%; мясное пюре — 3 и 22,5%; инстантные каши — 8 и 32%; детское растворимое печенье — 14 и 50% соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что продукты детского питания промышленного выпуска могут быть включены в рацион питания беременных женщин. Необходимо в дальнейшем оценить эффективность использования данных продуктов в питании этого контингента женщин.

Таблица 3. Примерное двухдневное меню для беременных женщин

Наименование блюд	Количество	Наименование блюд	Количество
Первый день		Второй день	
Завтрак		Завтрак	
Детская instantная молочная каша, г	250	Мюсли детские с молоком, г	250
Мясное пюре, г	40	Творог детский, г	100
Хлеб ржанопшеничный, г	45	Хлеб ржанопшеничный, г	45
Масло сливочное, г	10	Масло сливочное, г	10
Чай с сахаром, г	200	Чай с сахаром, г	200
Второй завтрак		Второй завтрак	
Сок яблочный, г	200	Каша гречневая с фруктами, г	200
Печенье детское, г	25		
Обед		Обед	
Салат витаминный, г	80	Винегрет, г	80
Суп куриный с клецками, г	300	Суп овощной, г	300
Курица отварная, г	100	Мясо отварное с тушеным картофелем, г	100/200
Овощное рагу, г	150	Хлеб ржанопшеничный, г	45
Морс, г	200	Компот, г	200
Хлеб ржанопшеничный	45		
Полдник		Полдник	
Йогурт для детского питания, г	200	Йогурт для детского питания, г	200
Пюре фруктовое, г	200	Десерты с молоком, г	125
Ужин		Ужин	
Рис отварной с овощами, г	200	Картофельное пюре с рыбой (детские консервы), г	200
Хлеб ржанопшеничный, г	45	Хлеб ржанопшеничный, г	45
Чай с сахаром, г	200	Чай с сахаром, г	200
На ночь		На ночь	
Кефир детский, г	200	Кефир детский, г	200
Химический состав рациона		Химический состав рациона	
Белок — 89,9 г		Белок — 90,56 г	
Жир — 61,8 г		Жир — 67,15 г	
Углеводы — 366 г		Углеводы — 342,3 г	
Калорийность — 2442 ккал		Калорийность — 2584 ккал	

ЛИТЕРАТУРА

1. Тутельян В.А., Конь И.Я. (ред.). Детское питание. М: Медицинское информационное агентство 2013; 272—294. (Tuteliyan V.A., Kon I.Y. Children's nutrition. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2013; 272—294.)
2. Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Диетологические возможности профилактики атопии у детей в период введения прикорма. Вopr соврем педиат 2012; 4: 1—8. (Turti T.V., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E. et al. The possibilities of diet prophylaxis of atopy in children at the period of additional feeding introduction. Vopr sovrem pedit 2012; 4: 1—8.)
3. Гмошинская М.В., Конь И.Я. Изучение пищевого поведения беременных женщин в Москве. Рос вестн перинатол и педиат 2013; 116—119. (Gmoshinskaya M.V., Kon I.Y., Studying of food behavior of pregnant women in Moscow. Ros vestn perinatol i pedit 2013; 116—119.)
4. Тутельян В. А., Батурич А. К., Конь И. Я. и др. Рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до 3 лет. Утв. Департаментом медико-социальных проблем семьи, материнства и детства 15.05.2006 № 15-3/691-04. М., 2006; 15. (Tuteliyan V.A., Baturin A.K., Kon I.Y., et al. Recommended sets of products for nutrition of pregnant women, feeding mothers and children ut to 3 years. Moscow 2006; 15.)

Поступила 08.04.13

Базовые принципы энтерального питания недоношенных детей

М.В. Нароган, И.И. Рюмина, Е.В. Грошева

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва

Basic principles of enteral feeding in premature infants

M.V. Narogan, I.I. Ryumina, E.V. Grosheva

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

Оптимизация вскармливания недоношенных детей в настоящее время является одним из приоритетных направлений неонатологии и педиатрии, так как нутритивная недостаточность в неонатальном периоде оказывает неблагоприятное влияние на здоровье и развитие недоношенного ребенка, в том числе в отдаленные возрастные периоды. Современные рекомендации по энтеральному питанию недоношенных детей основаны на знании анатомо-физиологических особенностей организма недоношенных детей и необходимости профилактики такого грозного заболевания, как некротизирующий энтероколит. Наиболее оптимальным для недоношенных детей любого гестационного возраста является питание нативным грудным молоком своей матери. Для определенных групп недоношенных детей с повышенными нутритивными потребностями обоснованы рекомендации по обогащению грудного молока. Представлены дифференцированные алгоритмы и режимы вскармливания недоношенных детей как грудным молоком, так и молочными смесями в зависимости от многих факторов: гестационный возраст, масса тела, характеристики клинического состояния.

Ключевые слова: недоношенные дети, энтеральное питание.

To optimize the feeding of preterm infants is now one of the priority areas in neonatology and pediatrics because neonatal malnutrition has a negative impact on the health and development of a preterm infant, including on those at a later age. Current recommendations for the enteral feeding of preterm infants are based on the knowledge of their anatomic and physiological features and the need to prevent a menacing disease, such as necrotizing enterocolitis. The feeding of preterm infants at any gestational age with their mother's native breast milk is most optimal. Recommendations for breast milk enrichment are warranted for preterm infants with higher nutrient requirements. The paper presents the differential algorithms and regimens for the feeding of preterm infants with both breast milk and milk formulas depending on many factors, such as gestational age, birth weight, and clinical status.

Key words: preterm infants, enteral feeding.

Оптимизация вскармливания недоношенных детей в настоящее время является одним из приоритетных направлений неонатологии и педиатрии. Постнатальная гипотрофия все еще остается серьезной проблемой при выхаживании недоношенных детей [1]. Между тем имеются неоспоримые доказательства того, что дефицит нутриентов и низкие темпы роста ребенка в неонатальном периоде имеют неблагоприятное влияние на развитие нервной системы и могут быть причиной задержки психомоторного и интеллектуального развития [1–4].

Основная проблема вскармливания глубоконедоношенных детей заключается в том, что возможности незрелой пищеварительной, эндокринной и иммунной систем этих детей не соответствуют их высоким потребностям в нутриентах. Незрелость желудочно-кишечно-

го тракта проявляется в сниженной и дискоординированной моторной функции кишки, низкой активности мотилина, сниженной активности пищеварительных ферментов (лактазы, липазы, пепсина и др.), повышенной проницаемости слизистой оболочки кишки, несовершенстве иммунной защиты [1, 5].

В настоящее время большинство специалистов поддерживают положение о необходимости обеспечить после рождения недоношенного ребенка такую скорость роста, которая была бы близка к внутриутробной [1, 6]. Современные принципы парентерального питания, заключающиеся в форсированном «агрессивном» введении основных нутриентов, сделали возможным приблизиться к этому эталону роста, благодаря многим исследованиям, показавшим преимущество такого метода [6–8]. Однако парентеральное питание может быть причиной ряда серьезных осложнений, таких как катетерассоциированный сепсис, тромбозы, холестаз, остеопения. Показано, что полное парентеральное питание уже через 4 дня приводит к атрофии слизистой оболочки кишки, повышению ее проницаемости, активному размножению кишечной микрофлоры трансмурально и ее транслокации в кровь, снижению усвоения нутриентов, иммуноде-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:120–128

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

Рюмина Ирина Ивановна — д.м.н., рук. того же отделения

Грошева Елена Владимировна — к.м.н., ст.н.с. того же отделения

117997 Москва, ул. Опарина, д. 4

фициту (уменьшению числа лимфоцитов, секреторного IgA) [6, 7, 9]. В связи с этим крайне важным становится вопрос о времени начала и темпе наращивания энтерального питания у недоношенных детей.

«НЭК (некротизирующий энтероколит)-фобия» является наиболее распространенной причиной задержки или медленного наращивания объемов энтерального питания у глубоконедоношенных детей. Этиология некротизирующего энтероколита до конца остается не выясненной, однако имеется ряд факторов, которые принимают участие в патогенезе данной патологии.

К факторам риска развития некротизирующего энтероколита относятся [1, 6, 10, 11]:

1) незрелость желудочно-кишечного тракта, связанная с недоношенностью (наибольший риск — у детей с массой тела менее 1500 г);

2) ишемия кишки вследствие следующих состояний и условий:

- асфиксия;
- гемодинамически значимый открытый артериальный проток;
- задержка внутриутробного развития плода, ассоциированная с «нулевым» или ретроградным диастолическим кровотоком в пуповинной/маточной артерии;
- гипоксемия различной этиологии, в том числе при цианотических врожденных пороках сердца;
- гипотермия;
- шок;
- операция заменного переливания крови;
- полицитемия;
- венозный/артериальный пупочный катетер;
- метеоризм (растяжение стенки кишки с ухудшением кровотока);

3) неблагоприятное влияние на слизистую желудочно-кишечного тракта:

- искусственное вскармливание смесью для недоношенных детей [12–15];
- отсутствие единого подхода к режиму вскармливания в учреждении [1, 16];

4) инфекция и нарушение колонизации кишечника:

- избыточный рост условно-патогенной микрофлоры;
- пролонгированное применение начальной эмпирической антибиотикотерапии (более 3 дней) при отсутствии данных о течении инфекционного заболевания [17, 18].

Влияние повышенной осмоляльности энтеральных продуктов на развитие некротизирующего энтероколита описано в единичных давних исследованиях. Современные рекомендации определяют допустимый уровень осмоляльности энтеральных продуктов для недоношенных детей до 450 мосм/кг (осмолярности до 400 мосм/л). Считается, что повы-

шенная осмоляльность может привести к замедлению опорожнения желудка, однако, как это влияет на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и повышает ли риск развития некротизирующего энтероколита, пока неясно. Кроме того, в эксперименте не обнаружено прямой связи между осмоляльностью энтерального субстрата и осмоляльностью содержимого желудка или кишки [1, 15].

Одной из причин травмирования слизистой оболочки желудка является активная аспирация его содержимого с целью определения остаточного объема желудка, что нередко проводится у глубоконедоношенных детей. Суждение об избыточном остаточном содержимом желудка возможно, если на фоне трофического питания оно равно или превышает объем кормления за последние 4–6 ч, в остальных случаях — равно или превышает 50% также за последние 4–6 ч. Однако сами по себе ни объем, ни зеленоватый цвет остаточного содержимого желудка не являются предикторами некротизирующего энтероколита или непереносимости питания, а обусловлены незрелой моторикой желудочно-кишечного тракта у глубоконедоношенных детей в первые недели жизни. Именно поэтому рекомендуется принимать во внимание другие симптомы, свидетельствующие о непереносимости питания или развитии некротизирующего энтероколита (срыгивание, вздутие живота, геморрагическое отделяемое из желудка, кровь в стуле, апноэ, брадикардия, десатурация). Аспирация желудочного содержимого не может быть рекомендована для рутинного использования [19, 20].

Таким образом, рекомендации по назначению энтерального питания недоношенным детям основаны на знании анатомо-физиологических особенностей организма недоношенных детей и необходимости профилактики такого грозного заболевания, как некротизирующий энтероколит.

Решение о начале энтерального питания принимают в зависимости от степени зрелости ребенка (табл.1) и его клинического состояния. Противопоказаниями к началу или продолжению энтерального питания являются:

- пороки развития желудочно-кишечного тракта, требующие срочного хирургического вмешательства;
- некротизирующий энтероколит и подозрение на его развитие;
- желудочное/кишечное кровотечение;
- нестабильная гемодинамика (введение высоких доз вазопрессоров, глюкокортикоидов);
- нестабильный респираторный статус (гипоксемия, показания к экстракорпоральной мембранной оксигенации);
- гипотермия;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

- тяжелая асфиксия при рождении (энтеральное питание откладывается не менее чем на 24–48 ч);
- гемодинамически значимый открытый артериальный проток, требующий хирургической коррекции (на этапе консервативного лечения показана тактика паузы в энтеральном питании или трофическое питание — лучше грудным молоком [6, 21]).

Энтеральное питание глубоконедоношенных детей начинается с так называемого «трофического» питания, которое рассматривается как альтернатива энтеральному голоду и не приводит к повышению риска некротизирующего энтероколита. Изначально трофическое питание определялось как введение энтерального субстрата в объеме 12–24 мл/кг в сутки в течение первых 5–7 дней или в течение пролонгированного времени [1, 22, 23]. Объем трофического питания не учитывается при расчете необходимой жидкости, нутриентов и энергообеспечения. Считается, что энтеральное питание даже в таком небольшом объеме оказывает как прямое, так и опосредованное через кишечные гормоны действие на пищеварительный тракт. Однако дискутируется длительность трофического питания, так как последние данные свидетельствуют об отсутствии преимуществ длительного (более 5–7 сут) трофического питания у глубоконедоношенных детей, и обсуждается возможность увеличения энтерального объема уже к 4-му дню жизни без риска повышения частоты некротизирующего энтероколита и других заболеваний [24, 25].

Ранее было определено, что после периода трофического питания для глубоконедоношенных детей безопасным является увеличение энтерального объема на 15–24 мл/кг в сутки [6, 26]. Однако последние исследования позволяют рекомендовать и более бы-

стрые темпы наращивания энтерального питания — до 30 мл/кг в сутки у детей с массой тела более 1000 г без повышения риска развития некротизирующего энтероколита [14, 27].

Эффективность и безопасность энтерального питания следует оценивать с учетом клинического состояния ребенка и характеристики энтерального субстрата. В скандинавских странах, где успешно применяется стратегия раннего «агрессивного» энтерального питания глубоконедоношенных детей, широко распространено грудное вскармливание, которое является наиболее значимым фактором профилактики некротизирующего энтероколита [28]. Рекомендации по объему энтерального питания с учетом зарубежного и собственного опыта обобщены в табл. 1 [1, 6, 14, 15, 25, 27, 29]. Целевой объем энтерального питания должен составлять 160–180 мл/кг в сутки, в индивидуальных случаях допустимы варианты от 135 до 200 мл/кг в сутки [30].

У недоношенных детей с незрелой функцией координации сосания и глотания (менее 33 нед постконцептуального возраста), у детей с дыхательными нарушениями и неэффективным сосанием вскармливание проводят через зонд.

Трофическое питание может вводиться «самотечком». При увеличении объема питания у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г предпочтительно перейти на микроструйное периодическое кормление. Введение питания на протяжении 30–120 мин улучшает его переносимость, а периодический характер кормления способствует циклической секреции гормонов и поддержанию биоритмов.

Переход на вскармливание из бутылочки возможен на фоне активного сосательного рефлекса по достижении постконцептуального возраста 33–34 нед.

Таблица 1. Рекомендации по объему и темпу увеличения энтерального питания у новорожденных и недоношенных детей

Масса при рождении, г	Время начала, часы жизни	Начальный объем, мл/кг в сутки	Трофическое питание, дни (не дни жизни!)	Темп увеличения, мл/кг в сутки
Более 2500 стабильные (для кардиобольных)	1-е часы	50 (20)	— (может быть длительно)	Ежедневно 20–40 (20)
2000–2500	1-е часы	20–30	—	Ежедневно 20–40
1500–2000	1-е часы	20	—	Ежедневно 20–35
1251–1500	4–24	10–20	3*	15–30
1001–1250	4–24	10–20	3	После трофического 15–30
751–1000	12–48	8–12	3	После трофического 10–20
Менее 750	24–48	5–12	3	После трофического 10–20

Примечание. Детей, которые самостоятельно могут сосать, не нужно ограничивать в объеме питания (питание "ad libitum"). * — При наличии факторов риска нарушения толерантности к энтеральному питанию.

Первые такие кормления проводятся под контролем частоты сердечных сокращений и сатурации O_2 .

Грудное вскармливание осуществимо у детей, родившихся с массой тела 1500 г и более, при наличии у них координации сосания с глотанием и отсутствии дыхательных нарушений. Начало грудного вскармливания приходится, как правило, на постконцептуальный возраст 34 нед и более.

Как для начала, так и для последующего вскармливания недоношенных детей любого гестационного возраста неоспоримо доказанным является преимущество нативного грудного молока [31, 32]. Грудное молоко признано одним из наиболее значимых факторов профилактики некротизирующего энтероколита. Наиболее оптимальным является вскармливание нативным грудным молоком, однако даже применение пастеризованного донорского молока приводило к снижению частоты некротизирующего энтероколита у недоношенных детей в 3—4 раза [12—14].

В этой связи крайне необходимыми являются рекомендации, способствующие улучшению лактации у преждевременно родившей женщины. Раннее начало сцеживания — в течение первого часа после родов, регулярное сцеживание — не менее 5 раз с первого дня после родов, сеансы «Кенгуру» являются важными факторами, которые не только повышают объем грудного молока уже на первой неделе, но и способствуют успешной лактации в течение первых месяцев [33, 34].

В процессе «созревания» в грудном молоке снижается содержание основных нутриентов, в связи с чем состав зрелого грудного молока не соответствует физиологическим потребностям недоношенных детей, что требует его обогащения. Обогащение грудного молока показано всем детям с массой тела при рождении менее 1800 г, родившимся на 32—33-й неделе беременности и ранее, а также детям с проявлениями постнатальной гипотрофии в возрасте 2 нед и старше. Для обогащения грудного молока используется фортификатор — мультикомпонентный продукт, увеличивающий питательную ценность грудного молока за счет дополнительного введения белков, углеводов, витаминов и минералов. Назначается фортификатор после достижения энтерального объема питания 100 мл/кг в сутки [29, 35—37]. В первый день обогащения грудного молока добавляют $1/4$ — $1/2$ от рекомендуемой дозы фортификатора; через 1—2 дня при отсутствии признаков непереносимости вводится полное обогащение согласно инструкции производителя. Обогащение грудного молока повышает его осмоляльность (до ~ 400 мосм/кг) и увеличивает поступление углеводов, что может явиться причиной развития непереносимости питания и дискинезии желудочно-кишечного тракта.

Накопленный нами на протяжении нескольких лет практический опыт использования фортифи-

каторов у глубоконедоношенных детей показывает, что большинство из них хорошо переносят обогащенное грудное молоко. В отдельных случаях при появлении признаков непереносимости мы рекомендуем уменьшение дозы обогатителя или его отмену с заменой части объема питания на стартовую специализированную смесь для недоношенных детей.

В настоящее время нет единого мнения в отношении длительности применения фортификатора. Ряд авторов предлагает закончить обогащение грудного молока после выписки ребенка из стационара при условии соответствия его роста постконцептуальному возрасту [35, 36]. Имеются и другие точки зрения, такие как: продолжение обогащения молока до достижения ребенком массы тела 3600 г [36] или сохранение фортификатора в половинной дозе до 3 мес после выписки [37]. Однако известно, что дети, которые полностью переходят на грудное вскармливание, после выписки из стационара, с одной стороны, могут отказываться от обогащенного молока, с другой стороны — повышенные потребности в питании компенсируют увеличением потребляемого объема молока. Полученные к настоящему времени немногочисленные данные пока не смогли обосновать необходимость рутинного обогащения грудного молока после выписки из стационара ввиду отсутствия однозначных доказательств его положительного влияния на последующий рост недоношенных детей [38]. Вместе с тем оправдан индивидуальный подход к вскармливанию недоношенных детей после выписки с учетом параметров роста, клинического состояния, наличия остеопении. Показаниями для продолженного использования фортификатора грудного молока являются: несоответствие параметров роста ребенка постконцептуальному возрасту и необходимость в усиленном питании [6, 35].

Отсутствие грудного молока энтеральное питание начинают с молочной смеси для недоношенных детей. Жидкие смеси имеют преимущества в виде гарантированной стерильности и гарантированного состава готового продукта. Смеси для недоношенных детей различаются по составу. Выделяются стартовые специализированные смеси для недоношенных детей с содержанием белка от 2,6 до 2,2 г/100 мл, энергетической ценностью 79—83 ккал/100 мл и смеси «После выписки», состав которых является промежуточным между составом смеси для недоношенных и доношенных детей, они содержат белок 1,9—2,0 г/100 мл, имеют калорийность 69—74 ккал/100 мл. Имеющийся выбор молочных смесей позволяет подобрать необходимый вариант, ориентируясь на физиологические потребности с учетом гестационного возраста, массы тела и клинического состояния недоношенного ребенка (табл. 2, 3).

Таблица 2. Потребность в белке и белково-энергетический коэффициент (БЭК) у недоношенных детей при энтеральном питании в зависимости от постконцептуального возраста [39]

Постконцеп-туальный возраст, нед	Показатель	Без обеспечения догоняющего роста	Догоняющий рост
26—30	Белок, г/кг в сутки	3,8—4,2	4,4
	БЭК, г белка/100ккал	3	3,3
30—36	Белок, г/кг в сутки	3,4—3,6	3,6—4,0
	БЭК, г белка/100ккал	2,8	3
36—40	Белок, г/кг в сутки	2,8—3,2	3—3,4
	БЭК, г белка/100ккал	2,4—2,6	2,6—2,8

Таблица 3. Потребности в белке и белково-энергетический коэффициент (БЭК) у недоношенных детей при энтеральном питании в зависимости от массы тела.

Масса тела, г	Белок, г/кг в сутки	БЭК, г белка/100ккал	Источник литературы
Менее 1000	4,5—4	3,6—4,1	[30]
1000—1800	4*—3,5	3,2—3,6	[30]
1800—2200	3,4	2,6	[40]

Примечание. * Белковое обеспечение 4 г/кг в сутки ассоциируется с лучшим ростом и меньшими сроками госпитализации [41].

Согласно двухэтапной системе искусственного вскармливания недоношенных, детям с массой тела более 1800—2000 г рекомендуется молочная смесь «После выписки». Детям с признаками низкого нутритивного статуса и недостаточного нутритивного обеспечения показано продолжение или назначение усиленного питания с применением стартовой специализированной смеси для недоношенных детей. У детей с массой тела более 2500 г в полном объеме этот вид смеси следует применять осторожно из-за риска передозировки витамина А (рекомендуется ограничиться курсом 7—10 дней) [6]. В зависимости от нутритивной потребности ребенка возможно одновременное назначение стартовой смеси для недоношенных и смеси «После выписки» в различной пропорции.

Энергетические потребности недоношенных детей на фоне энтерального питания определены в диапазоне 110—135 ккал/кг в сутки [30]. Они зависят от гестационного и постнатального возраста, массы тела, скорости роста, клинического состояния и индивидуальных особенностей энергообмена ребенка [30, 39, 40, 42]. Потребности в энергии — наименьшие в первые дни после рождения, затем они постепенно возрастают к 3-й неделе жизни [6, 39].

Длительность кормления недоношенного ребенка смесью «После выписки» точно не определена, вместе с тем рекомендована тактика индивидуального подхода в каждом случае. По-видимому, рационально применение смеси «После выписки» до момента достижения параметров роста новорожденного ребенка (масса тела 3000—3500 г; длина тела 50 см). Однако у детей с массой тела при рождении менее

1200 г, а также у детей с недостаточной скоростью роста, не соответствующих постконцептуальному возрасту, с целью обеспечения догоняющего роста формула «После выписки» может применяться дольше — до 52 нед постконцептуального возраста [35] или даже до 9—12-месячного возраста [6, 36].

Рутинное использование смесей с высокогидролизованным белком для вскармливания недоношенных детей до настоящего времени не показало преимуществ и не может быть рекомендовано в связи с низким содержанием белка, минералов и витаминов. Не рекомендуются и смеси на основе свободных аминокислот, состав которых не соответствует потребностям недоношенных детей. Назначение выше-названных формул обосновано при непереносимости белка коровьего молока, мальабсорбции и выраженной желудочно-кишечной дисфункции; по возможности рекомендуется ограничиваться их курсовым применением [1, 6, 43, 44].

Чем меньше гестационный возраст и масса ребенка, тем в более высоком поступлении белка он нуждается (см. табл. 2, 3) на фоне возрастающего белково-энергетического коэффициента (г белка/100 ккал). При полном энтеральном питании белковые потребности недоношенных детей с массой тела менее 1000 г не могут удовлетворить ни применение фортификатора грудного молока, ни существующие стартовые специализированные смеси, в связи с чем этим детям рекомендуется применение специальных белковых добавок как при грудном, так и при искусственном вскармливании. Недоношенные с массой тела 1000—1500 г, получающие грудное молоко с фортификатором, также нередко

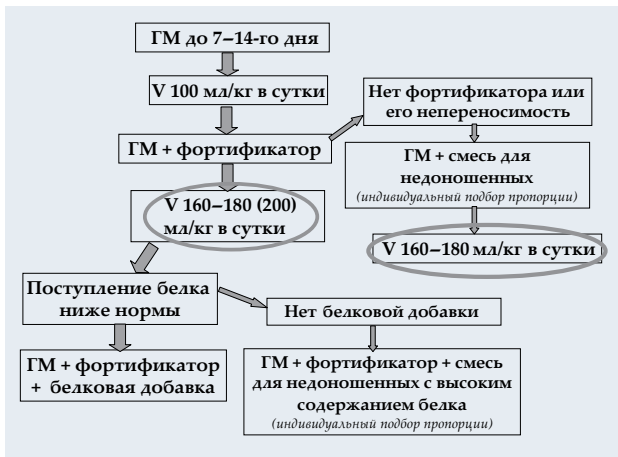


Рис. 1. Алгоритм вскармливания недоношенных детей с массой тела менее 1800 г грудным молоком (ГМ).



Рис. 2. Алгоритм искусственного вскармливания недоношенных детей с массой тела менее 1800 г.

* Детям с массой тела более 2500 г стартовую специализированную смесь для недоношенных в полном объеме рекомендуется применять не более 7–10 дней ввиду опасности передозировки витамина А.

нуждаются в дополнительном назначении белковой добавки для достижения адекватного белкового обеспечения [41, 45]. Обобщенные рекомендации по алгоритму энтерального питания грудным молоком и молочными смесями детей с массой тела менее 1800 г представлены на рис.1 и 2.

Энтеральное питание не полностью обеспечивает потребность недоношенных детей в витамине D. Эта потребность может значительно варьировать: от 200 до 2000 ЕД/сут [6], однако стандартно при энтеральном питании недоношенным детям рекомендовано обеспечить общее поступление 800–1000 ЕД/сут витамина D в течение первого месяца жизни [1, 30].

Важным вопросом является оценка адекватности питания недоношенного ребенка. Эффективность энтерального питания характеризуют параметры физического развития и ряд лабораторных показателей. Уменьшение массы тела на первой неделе жизни

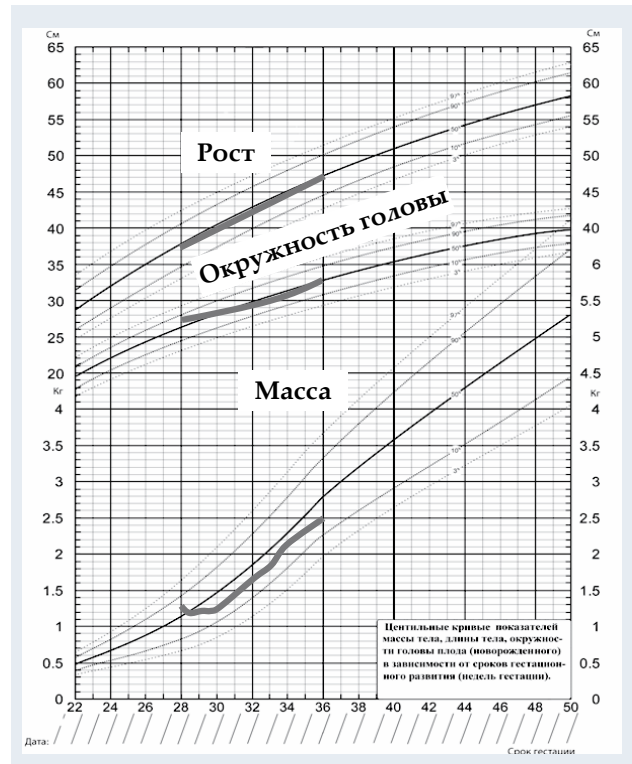


Рис. 3. Физическое развитие ребенка К., родившегося на 28-й неделе гестации с массой тела 1230 г, длиной 37 см, окружностью головы 28 см, на этапе неонатального стационара. Первоначальная потеря массы тела составила 8,7%. Кривые роста (масса тела, длина тела, окружность головы плода (новорожденного) в зависимости от сроков гестационного развития (неделя гестации)).

неизбежно, что связано не только с ограничением нутритивной поддержки, но и с потерей экстрацеллюлярной жидкости. Потеря в массе не должна превышать 15% [1, 6], хотя у большинства (90%) даже глубоконедоношенных детей, поступивших в наше отделение в 2013 г., потеря массы тела была не выше 10%. Хорошее физическое развитие характеризуют параметры, соответствующие постконцептуальному возрасту ребенка (рис. 3).

Сочетание стойкого снижения мочевины (менее 1,8 ммоль/л) с прогрессирующей гипоальбуминемией (менее 25 г/л) указывает на дефицит белкового обеспечения. Высокий уровень щелочной фосфатазы (более 600 Е/л) в сочетании с гипофосфатемией (менее 1,3 ммоль/л) свидетельствует о развитии остеопении недоношенных.

В особом внимании и подходе к питанию нуждаются недоношенные дети группы высокого риска по развитию нутритивной недостаточности: с тяжелой степенью бронхолегочной дисплазии, некротизирующим энтероколитом 2–3-й степени, длительным парентеральным питанием, остеопенией, сердечно-сосудистой недостаточностью, неонатальным сахарным диабетом, холестаозом, врожденными нарушениями обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Patole S.* Nutrition for the preterm neonate. A clinical perspective. Springer 2013; 450.
2. *Bhatia J.* Post-discharge nutrition of preterm infants. *J Perinatol* 2005; 25: 15–16.
3. *Belfort M.B., Rifas-Shiman S.L., Sullivan T. et al.* Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011; 128: 4: 899–906.
4. *Nash A., Dunn M., Asztalos E. et al.* Pattern of growth of very low birth weight preterm infants, assessed using the WHO Growth Standards, is associated with neurodevelopment. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36: 4: 562–569.
5. *Neu J.* The neonatal gastrointestinal tract: developmental anatomy, physiology and clinical implications. *NeoReviews* 2003; 4: 7–13.
6. *Адамкин Д.Х.* Стратегии питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении. Пер. с англ. под ред. Е.Н. Байбариной. М: Геотар-Медиа 2013; 176. (Adamkin D. H. Strategy of feeding infants with very low birth weight. Ed. E.N. Bajbarina. M: Geotar-Media 2013; 176.)
7. *Hay W.W.* Aggressive Nutrition of the Preterm Infant. *Current Pediatrics Reports* 2013; 1: 4: 229–239.
8. *Грошева Е.В., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В. и др.* Парентеральное питание новорожденных. Проект клинического протокола. *Неонатология* 2013; 2: 89–97. (Grosheva E.V., Degtyarev D.N., Ionov O.V. et al. Parenteral nutrition of neonates. Project of clinical protocol. *Neonatologija* 2013; 2: 89–97.)
9. *Hernandez G., Velasco N., Wainstein C. et al.* Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients. *J Crit Care* 1999; 14: 2: 73–77.
10. *Sinha S., Miall L., Jardine L.* Neonatal medicine. 5th edition. Wiley-Blackwell, 2012; 388.
11. *Phani Kiran Yajamanyam P.K., Rasiah S.V., Ewer A.K.* Necrotizing enterocolitis: current perspectives. *Res Rep Neonatology* 2014; 4: 31–42.
12. *Quigley M.A., Henderson G., Anthony M.Y., McGuire W.* Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD002971.
13. *Sullivan S., Schanler R.J., Kim J.H. et al.* An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010; 156: 4: 562–567.
14. *Fallon E.M., Nehra D., Potemkin A.K. et al.* A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing Enterocolitis. *J Parenter Enter Nutr* 2012; 36: 5: 506–523.
15. *Ramani M., Ambalavanan N.* Feeding Practices and NEC. *Clin Perinatol* 2013; 40: 1: 1–10.
16. *Patole S.K., de Klerk N.* Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 2: 147–151.
17. *Cotten C.M., Taylor S., Stoll B. et al.* Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1: 58–66.
18. *Kuppala V.S., Meinzen-Derr J., Morrow A.L., Schibler K.R.A.* Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011; 159: 5: 720–725.
19. *Parker L.A., Neu J., Torrazza R.M., Li Y.* Scientifically Based Strategies for Enteral Feeding in Premature Infants. *Neoreviews* 2013; 14: 350–359.
20. *Fanaro S.* Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev* 2013; 89: Suppl 2: 13–20.
21. *Clyman R., Wickremasinghe A., Jhaveri N. et al.* Enteral Feeding during Indomethacin and Ibuprofen Treatment of a Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr* 2013; 163: 2: 406–411.
22. *McClure R.J.* Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr* 2001; 90: 19–21.
23. *Morgan J., Bombell S., McGuire W.* Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD000504.
24. *Morgan J., Young L., McGuire W.* Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD001970.
25. *Грошева Е.В.* Оптимизация нутритивной поддержки у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2013; 31. (Grosheva E.V. Optimization of nutritional support in preterm extremely low and very low birth weight: Avtoreferat dis... kand. med. nauk. Moscow 2013; 31.)
26. *Henderson G., Craig S., Brocklehurst P. et al.* Enteral feeding regimens and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: 120–123.
27. *Morgan J., Young L., McGuire W.* Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD001241.
28. *Klingenberg C., Embleton N.D., Jacobs S.E. et al.* Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: 56–61.
29. *Рюмина И.И., Нароган М.В., Грошева Е.В., Дегтярева А.В.* Энтеральное вскармливание недоношенных детей. *Неонатология* 2013; 2: 108–121. (Rjumina I.I., Narogan M.V., Grosheva E.V., Degtyareva A.V. Enteral feeding in preterm infants. *Neonatologija* 2013; 2: 108–121.)
30. *Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P. et al.* Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 1: 85–91.
31. *Breastfeeding and the use of human milk. Policy statement.* From American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2012; 129: 3: 827–841.
32. *Arslanoglu S., Corpeleijn W., Moro G. et al.* Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. A Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 4: 535–542.
33. *Parker LA, Sullivan S, Krueger C. et al.* Effect of early breast milk expression on milk volume and timing of lactogenesis stage II among mothers of very low birth weight infants: a pilot study. *J Perinatol* 2012; 32: 3: 205–209.
34. *Morton J., Hall J.Y., Wong R.J. et al.* Combining hand techniques with electric pumping increases milk production in mothers of preterm infants. *J Perinatol* 2009; 29: 757–764.
35. *Aggett P.J., Agostoni C., Axelsson I. et al.* Feeding Preterm Infants After Hospital Discharge. A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 596–603.
36. *Gomella T.L.* Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. McGraw-Hill 2009; 894.
37. *O'Connor D.L., Khan S., Weishuhn K. et al.* Growth and Nutrient Intakes of Human Milk-Fed Preterm Infants Provided With Extra Energy and Nutrients After Hospital Discharge. *Pediatrics* 2008; 121: 4: 766–776.
38. *Young L., Embleton N.D., McCormick F.M., McGuire W.* Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 28: 2: CD004866.



с рождения



Белковая добавка
Nutrilon®

с рождения



Обогатитель грудного молока
Nutrilon®

с рождения



Сухая смесь Жидкая смесь
Nutrilon® Пре 0
для детей < 1800 г



70 мл

с рождения



Сухая смесь
Nutrilon® Пре 1
для детей > 1800 г

Nutrilon® — ИНДИВИДУАЛЬНАЯ СИСТЕМА ВСКАРМЛИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ И МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ

- Самый широкий ассортимент продуктов для недоношенных и маловесных детей в России¹
- Удовлетворяет индивидуальные потребности самых маленьких в питательных веществах²
- Полностью соответствует рекомендациям международных экспертов³
- Способствует правильному развитию ребенка, благодаря комплексу **PronutriPlus**⁴

NUTRICIA
Nutrilon

Правильный выбор сделать просто!

Посетите сайт для врачей: www.NutriciaProfessional.ru **16+**

Важно! Грудное молоко лучшее питание для здорового роста и развития малыша. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться со специалистом. Информация только для сотрудников системы здравоохранения.

Исследования авторов:

¹ По данным внутреннего анализа ООО "Нутриция" продуктов для недоношенных и маловесных детей, представленных в РФ (июнь, 2013).

² Tsang C. et al Nutrition of preterm infants, 2005

³ ESPGHAN, J Ped Gastroenterol Nutr, Vol. 50, No. 1, January 2010;

⁴ Minns et al., Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2010; Bruzzese E. et al. Clinic Nutrition, 2009; Nagakura T et al., Eur Respir J 2000; Gruber C et al., J Allergy Clin Immunol, 2010; Williams P et al. Lancet 1998; Williams P, AJCN, 2013

39. *Rigo J., Senterre J.* Nutritional needs of premature infants: current issues. *J Pediat* 2006; 149: 80—88.
40. *Ziegler E.E.* Protein requirements of very low birth weight infants. *J Pediat Gastroenterol Nutr* 2007; 45: Suppl: 170—174.
41. *Barrus D.M., Romano-Keeler J., Carr C. et al.* Impact of enteral protein supplementation in premature infants. *Res Rep Neonatol* 2012; 2: 25—31.
42. *Нароган М.В., Яцык Г.В., Сюткина Е.В.* Исследование энергетического обмена методом непрямой калориметрии у новорожденных детей. *Вопр соврем педиат* 2006; 4: 39—43. (*Narogan M.V., Jacyk G.V., Sjutkina E.V.* The study of energy metabolism by indirect calorimetry in neonates. *Vopr sovrem pediat* 2006; 4: 39—43.)
43. *Szajewska H.* Extensive and partial protein hydrolysate preterm formulas. *J Pediat Gastroenterol Nutr* 2007; 45: Suppl 3: 183—187.
44. *Raimondi F., Spera A.M., Sellitto M. et al.* Amino acid-based formula as a rescue strategy in feeding very-low-birth-weight infants with intrauterine growth restriction. *J Pediat Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 5: 608—612.
45. *Arslanoglu S., Moro G.E., Ziegler E.E.* Adjustable fortification of human milk fed infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006; 26: 614—621.

Поступила 02.04.14

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

21–23 октября 2014 года в Гостиничном комплексе «Космос»
(г. Москва, проспект Мира, д. 150) пройдет
ХІІІ РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. ЕВДОКИМОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ДЕТСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. Г.И. ТУРНЕРА
ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ «ЗАЩИТА»
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНГРЕССА:

Камкин А.Г. (ректор ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», профессор, доктор медицинских наук)

Байбарина Е.Н. (директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук)

Васильев А.В. (директор Департамента научного проектирования Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук)

Царегородцев А.Д. (советник ректора ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», профессор, доктор медицинских наук)

Школьникова М.А. (директор Научно исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», профессор, доктор медицинских наук)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНГРЕССА:

Длин В.В. (заместитель директора Научно исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России»)

САТЕЛЛИТНЫЕ КОНГРЕССЫ:

**ІХ РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ**

VI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ

**XI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИИ
ВСЕРОССИЙСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ:**

XII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста»

VI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Генетическое здоровье детей и современные возможности диагностики и лечения наследственных заболеваний детского возраста»

III ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

по детской гастроэнтерологии и нутрициологии

V ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»

IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ЛОР-патология в практике врача-педиатра»

X НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Стоматологическое здоровье ребенка»

КОНФЕРЕНЦИЯ и ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ

молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии

XIII ВСЕРОССИЙСКАЯ ВЫСТАВКА

«Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии»

АДРЕС СЕКРЕТАРИАТА ОРГКОМИТЕТА КОНГРЕССА:

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Тел.: (499) 487-05-69

Факс: (495) 484-58-02

E-mail: congress@pedklin.ru

Сайт Конгресса: www.congress2014.pedklin.ru

КОНКУРС ДЛЯ ПРОХОЖДЕНИЯ СТАЖИРОВКИ в Великобритании в 2015 г.

Международный фонд имени принцессы Дианы Уэльской объявляет конкурс для прохождения **3-месячной стажировки в Великобритании в 2015 г.** В конкурсе могут принять участие детские врачи всех профилей и медицинские сестры детских больниц и поликлиник, в возрасте до 35 лет со стажем работы по специальности не менее 2 лет и хорошим знанием английского языка.

Для участия в конкурсе необходимо представить заказным письмом и **обязательно!** в электронном виде следующие документы:

1. Заявление на имя главного врача Тушинской детской городской больницы, профессора Османова Исмаила Магомедовича
2. Характеристику-рекомендацию, подписанную руководителем учреждения с подтверждением о том, что кандидат в случае конкурсного отбора сохранит занимаемую (или более высокую) должность по его/ее возвращении в Россию после окончания стажировки **(на русском и английском языках)**.
3. Список опубликованных научных работ **(на русском и английском языках)**.
4. Краткое описание опыта, который кандидат хочет получить в процессе стажировки в Великобритании, и возможности его внедрения в своей практической деятельности по возвращении в Россию **(на русском и английском языках)**.
5. Нотариально заверенную расписку (обязательство) о том, что стажер в случае его отбора для стажировки в Великобритании по результатам конкурса обязуется вернуться в Россию на работу на своей прежней должности.
6. Фотографии 3 x 4 с указанием ФИО — 2 шт.

Просьба указывать все координаты для корреспонденции, включая электронный адрес

На основании поданных заявлений отобранные претенденты будут приглашены в Москву для собеседования, которое будет проводиться совместной Российско-Британской комиссией 21–23 октября 2014 г. в гостиничном комплексе «Космос» в период проведения XIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии».

Те претенденты, чьи профессиональные и персональные качества будут оценены отборочной комиссией как соответствующие для прохождения стажировки, дополнительно должны будут сдать экзамен по английскому языку в Британском посольстве. Дата проведения экзамена будет назначена после прохождения собеседования.

Срок подачи заявлений до 1 октября 2014 г.

Победителям конкурсного отбора будут предоставлены следующие возможности:

1. Визовая поддержка для получения визы в Британском посольстве в Москве
2. Оплаченный билет Москва — Лондон — Москва
3. Оплата проживания в Великобритании
4. Оплата транспортных расходов в Лондоне
5. Оплата за 3-месячное обучение в качестве стажера в детском госпитале Great Ormond Street Children's Hospital в Лондоне
6. Стипендия для 12-недельного пребывания в Великобритании.

Адрес для корреспонденции:

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, Тушинская детская городская больница,
главный врач, профессор Османов Исмаил Магомедович.
Тел.: (495) 496-91-00 профессор Османов Исмаил Магомедович
E-mail: drosmanov@mail.ru

Уважаемые коллеги!

Не забудьте подписаться на наш журнал

«Российский вестник перинатологии и педиатрии»

Подписаться на журнал можно по каталогам «Роспечать» и «Пресса России» в любом отделении связи РФ.

Подписная кампания на **первое полугодие** начинается 1 сентября предыдущего года.

На **второе полугодие** – 1 апреля текущего года,
а заканчивается в сроки, определяемые распространителем самостоятельно.

Подписка по безналичному расчету (для организаций) принимается в соответствии с процедурой, утвержденной Федеральной службой почтовой связи РФ.

Индекс подписки – 73066 (Роспечать); 43519 (Пресса России).

Подписка для **частных лиц** принимается по форме Ф.СП-11
в любом отделении связи РФ.

Индекс – 73065(Роспечать); 43516 – (Пресса России).

Форма **Ф.СП – 1** приведена ниже. Ее можно заполнить и вырезать.

Наше издание представлено в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

На платформе eLIBRARY.ru в платном доступе размещены полные электронные версии журналов за текущий год, а также архивные номера с различными формами подписки.

Ф. СП-1

Федеральная служба почтовой связи РФ
ПТС «Москвитин»

АБОНЕМЕНТ на ежегодный журнал
(индекс издания)

"Российский вестник перинатологии и педиатрии"
(наименование издания)

Количество комплектов

на 20__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда
(почтовый индекс) (адрес)

Кому
(фамилия, имя, отчество)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

на ежегодный журнал
(индекс издания)

ПВ мосто литер

"Российский вестник перинатологии и педиатрии"
(наименование издания)

Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов

Стоимость переадресовки руб. коп.

на 200__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда
(почтовый индекс) (адрес)

Кому
(фамилия, имя, отчество)