

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 61

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2.2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.Д. Царегородцев

Зам. главного редактора В.В. Длин

Отв. секретарь В.С. Сухоруков

Научный редактор Е.А. Николаева

Зав. редакцией Т.В. Пантелюшина

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

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

И.М. Османов (Москва)
А.Н. Пампура (Москва)
С.С. Паунова (Москва)
Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург)
Н.В. Скрипченко (Санкт-Петербург)
Е.В. Уварова (Москва)
Л.А. Харитоновна (Москва)
М.А. Школьниковна (Москва)
П.В. Шумилов (Москва)
П.Л. Щербаков (Москва)
М.Ю. Щербакова (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.А. Анохин (Казань)
Т.Н. Васина (Орел)
Г.Г. Габулов (Баку)
С.Ф. Гнусаев (Тверь)
Т.В. Заболотских (Благовещенск)
М.С. Игнатова (Москва)
В.К. Козлов (Хабаровск)

Л.В. Козлова (Москва)
И.М. Мельникова (Ярославль)
М.Ю. Никанорова (Дания)
Л.М. Огородова (Томск)
Е.Б. Павлинова (Омск)
П.И. Переновска (Болгария)

Г.Э. Сухарева (Симферополь)
А.Н. Узунова (Челябинск)
М.М. Чепурная (Ростов)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)
Dafina Kuzmanovska (Macedonia)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

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

Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065
для индивидуальных подписчиков
Индекс 73066
для предприятий и организаций

Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516
для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519
для предприятий и организаций

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

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

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.
Тираж 5000 экз. Заказ № 155
Отпечатано в типографии «Оверлей»



ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 61

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

2.2016

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

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

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

Founders and publishers:

ООО "Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij" /

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

Nekommercheskaja organizacija "Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov" /

Non-profit organization "Russian Association of pediatric centers"

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief A.D. Tsaregorodtsev

Deputy Editor-in-Chief V.V. Dlin

Executive Secretary V.S. Sukhorukov

Scientific Editor E.A. Nikolayeva

Editorial Director T.V. Pantelyushina

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

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

I.M. Osmanov (Moscow)
A.N. Pampura (Moscow)
S.S. Paunova (Moscow)
N.D. Savenkova (Saint Petersburg)
N.V. Skripchenko (Saint Petersburg)
E.V. Uvarova (Moscow)
L.A. Kharitonova (Moscow)
M.A. Shkolnikova (Moscow)
P.V. Shumilov (Moscow)
P.L. Shherbakov (Moscow)
M.Yu. Shherbakova (Moscow)

EDITORIAL COUNCIL

V.A. Anohin (Kazan)
T.N. Vasina (Orel)
G.G. Gabulov (Baku)
S.F. Gnusaev (Tver)
T.V. Zabolotskiy (Blagoveshchensk)
M.S. Ignatova (Moscow)
V.K. Kozlov (Khabarovsk)

L.V. Kozlova (Moscow)
I.M. Melnikova (Yaroslavl)
M.Yu. Nikanorova (Denmark)
L.M. Ogorodova (Tomsk)
E.B. Pavlinova (Omsk)
P.I. Perenovska (Bulgaria)

G.E. Sukhareva (Simferopol)
A.N. Uzunova (Chelyabinsk)
M.M. Chepurnaya (Rostov)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)
Dafina Kuzmanovska (Macedonia)

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

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

Reregistered by the The Federal Service
for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media
(Roskomnadzor): ПИ № ФЦ77-56436
dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

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

«Rospechat» catalogue:

Index 73065 is for individual subscribers
Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers
Index 43519 is for institutional subscribers

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

Format 60x84 / 8
5000 copies of the edition. Order № 155
Printed in "Overlay"

ПЕРЕДОВАЯ

Николаева Е.А.

Значение достижений медицинской генетики для решения проблемы нарушения развития у детей

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С.

Особенности психологического статуса семей с глубоко-конедоношенными детьми

Леонтьева И.В., Николаева Е.А.

Кардиомиопатии при врожденных нарушениях метаболизма у детей

Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Князева Д.Л.

Обменные нефропатии у детей: причины развития, клиничко-лабораторные проявления

Комарова О.Н., Хавкин А.И.

Мембрана жировых глобул молока: технология будущего уже сегодня

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Тумаева Т.С., Рязина И.Ю., Конакова Е.Э., Блохина Ю.Р.
Церебральная гемодинамика у детей группы высокого риска в неонатальном периоде

Захарова Л.Н., Краева О.А., Чистякова Г.Н.

Определение концентрации нейронспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубококонедошенных детей

НЕФРОЛОГИЯ

Кириллов В.И., Никитина С.Ю.

Сравнительная оценка диагностической ценности рентгенологических и ультразвуковых методов исследования при микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей

НЕВРОЛОГИЯ

Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Скрипченко Е.Ю., Середняков К.В.

Комплексная терапия рассеянного склероза у детей

Брюханова Н.О., Жилина С.С., Айвазян С.О., Ананьева Т.В., Беленикин М.С., Кожанова Т.В., Мещерякова Т.И., Зинченко Р.А., Мutowin Г.Р., Заваденко Н.Н.

Синдром Аикарди–Гутьерес у детей с идиопатической эпилепсией

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Кулиева З.М., Гасанов А.И., Рустамова Л.И., Исрафилбекова И.Б.

Микрофлора кишечника у детей с неотложными состояниями при кишечных инфекциях

Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Кимирилов А.А.

Иммуноглобулинотерапия энтеровирусных менингитов у детей

EDITORIAL

5 Nikolaeva E.A.

Value of achievements in genetics in solving the problems of children with developmental disorders

REVIEWS OF LITERATURE

12 Ziborova M.I., Keshishian E.S., Sakharova E.S.

Psychological characteristics of families of extremely preterm infants

17 Leontyeva I.V., Nikolaeva E.A.

Cardiomyopathies in children with inborn errors of metabolism

28 Yuryeva E.A., Dlin V.V., Kudin M.V., Novikova N.N., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Knyazeva D.L.

Metabolic nephropathies in children: Causes, clinical and laboratory manifestations

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

The milk fat globule membrane: Technology of the future is just today

ORIGINAL ARTICLES

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

42 Tumaeva T.S., Ryazina I.Yu., Konakova E.E., Blokhina Yu.R.
Cerebral hemodynamics in high-risk infants during the neonatal period

50 Zakharova L.N., Kraeva O.A., Chistyakova G.N.

Evaluation of neuron-specific factors in the diagnostics of organic CNS damage in extremely preterm infants

NEPHROLOGY

56 Kirillov V.I., Nikitina S.Yu.

Comparative estimation of the diagnostic value of radiographic and ultrasound studies in microbial inflammatory diseases of the urinary tract in children

NEUROLOGY

61 Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V., Skripchenko E.Yu., Serednyakov K.V.

Combination therapy for multiple sclerosis in children

68 Bryukhanova N.O., Zhilina S.S., Aivazyan S.O., Ananieva T.V., Belenikin M.S., Kozhanova T.V., Meshcheryakova T.I., Zinchenko R.A., Mutowin G.R., Zavadenko N.N.

Aicardi-Goutieres syndrome in children with idiopathic epilepsy

INFECTIOUS DISEASES

76 Kulieva Z.M., Gasanov A.I., Rustamova L.I., Israfilbekova I.B.

The intestinal microflora in children with emergencies due to acute enteric infections

79 Kimirilova O.G., Kharchenko G.A., Kimirilov A.A.

Immunoglobulin therapy for enteroviral meningitides in children

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Троегубова Н.А., Рылова Н.В., Гильмутдинов Р.Р.,
Середа А.П.

Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов

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

Проблема оценки микроэлементозов у детей (Комментарий к статье Троегубовой Н.А. и соавт. «Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов»)

ОБМЕН ОПЫТОМ

Кушнарева М.В., Герасимов А.Ю., Дементьева Г.М.,
Кешишян Е.С., Окунева Т.С.

Комплексное лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей

Виноградова И.В., Белова А.Н., Краснов М.В.,
Емельянова Н.Н., Богданова Т.Г., Виноградов Д.А.,
Виноградова В.С.

Опыт применения цитофлавина у глубококондоношенных детей

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Шагам Л.И., Воинова В.Ю.

Возможности и ограничения высокопроизводительного секвенирования в диагностике моногенных заболеваний

Панфилова В.Н.

Определяющая роль питания в нормализации пищеварения ребенка

Фарбер И.М., Геппе Н.А., Рейхарт Д.В., Небольсин В.Е.,
Арнаутов В.С., Глобенко А.А.

Терапия гриппа и ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора В.П. Ситниковой

SPORTS MEDICINE

84 Troegubova N.A., Rylova N.V., Gilmudinov R.R.,
Sereda A.P.

The levels of bioelements in the saliva and hair of young athletes

89 Yuryeva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N.

The problem in estimation of microelements in children (A comment on the article "The levels of bioelements in the saliva and hair of young athletes" by N.A. Troegubova et al.)

EXCHANGE OF EXPERIENCE

92 Kushnareva M.V., Gerasimov A.Yu., Dementieva G.M.,
Keshishian E.S., Okuneva T.S.

Combination treatment for ventilator-associated pneumonia in neonatal infants

100 Vinogradova I.V., Belova A.N., Krasnov M.V.,
Emeliyanova N.N., Bogdanova T.G., Vinogradov D.A.,
Vinogradova V.S.

Experience with cytoflavin used in extremely premature infants

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

105 Shagam L.I., Voinova V.Yu.

High-performance sequencing in the diagnosis of monogenic diseases: Possibilities and limitations

110 Panfilova V.N.

The decisive role of nutrition in normalizing a child's digestion

115 Farber I.M., Geppe N.A., Reikhart D.V., Nebolsin V.E.,
Arnautov V.S., Globenko A.A.

Therapy for influenza and acute respiratory viral infection in young and middle-aged schoolchildren: Effect of Ingavirin® on intoxication, fever, and catarrhal syndromes

OBITUARY

121 In memoriam professor V.P. Sitnikova

Значение достижений медицинской генетики для решения проблемы нарушения развития у детей

Е.А. Николаева

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

Value of achievements in genetics in solving the problems of children with developmental disorders

E.A. Nikolaeva

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

Представлены основные достижения медицинской генетики, способствующие идентификации причин задержки развития и умственной отсталости у детей, повышению эффективности лечения пациентов и предупреждению повторных случаев в семье. Широкое внедрение молекулярно-генетических методов и анализ генофенотипических корреляций при синдроме Ретта, гомоцистинурии, митохондриальных и других заболеваниях дают основание для прогнозирования течения болезни и медико-генетического консультирования. Использование современных методов молекулярного кариотипирования ведет к уточнению природы нарушений при ранее не дифференцированных формах задержки развития. Несомненно, важным достижением является разработка новых методов лечения наследственных болезней обмена веществ: в частности медикаментозной, ферментозаместительной, субстратредуцирующей терапии.

Ключевые слова: дети, задержка развития, умственная отсталость, синдром Ретта, фенилкетонурия, гомоцистинурия, мукополисахаридозы, митохондриальные болезни, хромосомные микроделеции и микродупликации, диагностика, лечение.

The paper presents major achievements in medical genetics, which contribute to the identification of causes of developmental delay and mental retardation in children, to the enhancement of the efficiency of treatment in patients, and to the prevention of recurrences in a family. The widespread introduction of molecular genetic techniques and the analysis of genotype-phenotype correlations in Rett syndrome, homocystinuria, and mitochondrial and other diseases give grounds to predict the course of an abnormality and to provide medical genetic counseling. The use of current methods for molecular karyotyping leads one to specify the nature of disease in previously undifferentiated developmental delays. The development of novel treatments, including drug, enzyme replacement, or substrate reduction therapies, for hereditary metabolic diseases, is certain to be an important achievement.

Key words: children, developmental delay, mental retardation, Rett syndrome, phenylketonuria, homocystinuria, mucopolysaccharidoses, mitochondrial diseases, chromosomal microdeletions and microduplications, diagnosis, treatment.

На современном этапе развития здравоохранения на состояние многих клинических дисциплин большое влияние оказывают успехи медицинской генетики — науки, изучающей закономерности передачи потомкам наследственных заболеваний, способы их профилактики, своевременной диагностики и лечения. Очевидно значение этой науки для решения задач, стоящих перед педиатрией, поскольку подавляющее большинство форм наследственных болезней дебютирует в детском возрасте. Особую важность представляют достижения медицинской генетики для идентификации причин задержки развития и умственной отсталости у детей, разработки способов фенотипической коррекции и предупреждения повторных случаев в семье.

© Николаева Е.А., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:5–11

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., и.о. рук. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Нарушения развития детей встречаются почти у 10% детского населения [1, 2]. Среди причин этих состояний существенное место занимают генетические факторы, которые, к сожалению, нередко остаются нераспознанными. В структуре инвалидности детского возраста также значительная доля принадлежит генетически детерминированным болезням, синдромам, врожденным порокам, при которых отставание нервно-психического развития служит доминирующим признаком [3, 4]. Диагностика указанных заболеваний представляет трудную задачу, прежде всего в связи с огромным многообразием наследственных патологических форм. Показано, что генетические детерминированные нарушения психомоторного и речевого развития у детей приблизительно в 15–20% случаев обусловлены хромосомными дефектами, в том числе микрохромосомными перестройками, в 20% случаев — моногенными болезнями обмена веществ, до 20% случаев — X-сцепленными формами умственной отсталости, до 10–15% случаев — митохондриальными болезнями [1, 5, 6]. Разработка способов диагностики и лечения указанных заболеваний — приоритетное направление

исследований, осуществляемых отделом психоневрологии и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева.

Выявление X-сцепленных форм умственной отсталости у детей

Актуальность исследований X-сцепленных форм умственной отсталости обусловлена их распространенностью и важностью медико-генетического консультирования членов семьи больного ребенка. Наиболее частые заболевания этой группы — умственная отсталость, сцепленная с ломкой хромосомой X, или синдром FRAXA (частота 1:3000–1:4000 у мужчин и 1:6000–1:8000 у женщин), и синдром Ретта, встречающийся преимущественно у девочек (частота 1:10 000–1:15 000). По данным В.Ю. Воиновой, синдромы FRAXA (ген *FMRI*) и Ретта (ген *MECP2*) обуславливают более 4% случаев умственной отсталости среди мальчиков и девочек соответственно [7].

Клиническое обследование и катамнестическое наблюдение за больными с синдромом Ретта (более 300 детей) позволило установить стадийность течения, определить кардинальные симптомы болезни и выделить клинико-генетические формы: классическая (85% больных), атипичная (5%), неполная (10%) [8]. Согласно разработанной количественной шкале была оценена экспрессивность каждого клинического признака в баллах и определена тяжесть заболевания, наиболее выраженная при классической форме.

Мутации гена *MECP2* были идентифицированы почти у 90% больных детей, причем мутации гораздо чаще обнаруживались при классической форме болезни, чем при атипичной и неполной формах — 93% против 55%. Наиболее часто встречались нонсенс и миссенс мутации (44 и 34%), реже — мутации со сдвигом рамки считывания и делеции внутри рамки считывания. Установлено, что рекуррентные мутации — R255X, R168X, R306C, T158M и др. — обнаруживаются почти в 70% случаев синдрома Ретта.

Анализ клинико-генетических корреляций показал, что нонсенс мутации, гена *MECP2* и мутации со сдвигом рамки считывания (приводят к синтезу укороченной полипептидной цепи) достоверно чаще, чем миссенс мутации, сочетаются с более тяжелыми клиническими проявлениями синдрома. Кроме того, установлена зависимость тяжести болезни от позиции мутации в гене. Так, мутации, локализованные ближе к 3'-концу гена — R229X, R306C (не затрагивают основных функциональных доменов белка *MeCP2*), определяют меньшую тяжесть клинической симптоматики [8].

Отсутствие мутаций гена *MECP2* у некоторых пациентов свидетельствовало о гетерогенности заболевания. Исследованиями, проведенными совместно с сотрудниками лаборатории молекулярной цитогенетики [9], впервые показано, что синдром Ретта может возникать не только в результате мутаций внутри

гена *MECP2*, но и вследствие микроделений Xq28, захватывающих указанный ген. С делециями гена *MECP2* связаны легкие формы заболевания, что объясняется неравной инактивацией хромосомы X. Кроме того, у девочки с атипичной формой синдрома и негативной по мутациям гена *MECP2* идентифицирована мутация гена *CDKL5*, кодирующего белок, который экспрессируется в клетках ЦНС и предположительно участвует в тех же внутриклеточных процессах, что и белок *MeCP2*.

Полученные данные по полиморфизму, генетической гетерогенности синдрома Ретта, наличию клинико-генетических корреляций имеют большое значение для выработки алгоритма диагностики заболевания, прогнозирования его течения и медико-генетического консультирования.

Результаты исследования особенностей инактивации хромосомы X в семьях ($n=170$) детей с X-сцепленной умственной отсталостью подтвердили существующее предположение, что этот показатель может быть использован как критерий диагностики указанных заболеваний [10]. Сдвиг X-инактивации установлен у матерей детей с X-сцепленными синдромами Коффина—Лоури, Барта, Симпсона—Голаби, Блоха—Сульцбергера и др. Полученные результаты могут быть использованы для повышения эффективности диагностики и определения генетического прогноза при недифференцированных формах задержки психического развития.

Идентификация форм умственной отсталости, ассоциированной с микроструктурными хромосомными аномалиями

Указанное направление открывает новые перспективы в установлении причин ранее не дифференцированных состояний, сопровождающихся умственной отсталостью, эпилепсией, расстройством поведения, врожденными пороками и малыми аномалиями развития. По данным С.Г. Ворсановой и соавт. [6], приблизительно у 25% детей, имеющих показания для анализа кариотипа, использование классической цитогенетической диагностики не дает результатов, тогда как применение современных молекулярно-цитогенетических методов (модификации метода сравнительной геномной гибридизации — CGH) позволяет установить наличие хромосомных микроаббераций, вариаций числа копий ДНК (CNVs — copy number variations).

Так, благодаря внедрению молекулярного кариотипирования (лаборатория молекулярной цитогенетики НИКИ педиатрии) были идентифицированы 5 случаев микроделений длинного плеча хромосомы 7. При анализе фенотипических проявлений у этих больных был отмечен ряд общих клинических признаков: снижение интеллекта, задержка моторного развития, симптоматическая эпилепсия, нарушения поведения, лицевые микроаномалии — бульбо-

видный нос, крупный рот, гипертелоризм, длинный фильтр, тонкая верхняя губа, широкое основание носа, низко расположенные ушные раковины, эпикант, маленькая нижняя челюсть [11]. Обсуждается вопрос о выделении случаев дистальной делеции длинного плеча хромосомы 7 в отдельный генетический синдром.

Кроме того, у ряда наблюдавшихся больных детей были выявлены микроделеции и микродупликации, в том числе: микроделеционный синдром 2q37.3; микроделеция и сегментарный участок потери гетерозиготности в регионе 15q11.2-q13 (синдром Ангельмана); инtragenная микродупликация в гене *ATP7A* (синдром Менкеса) и др. Таким образом, большую актуальность приобретает вопрос разработки алгоритма медико-генетического консультирования семей с данной патологией.

Диагностика и лечение детей с наследственными болезнями обмена веществ

Ранняя диагностика форм наследственных заболеваний, обусловленных дефектами обмена веществ, имеет особую важность в связи с тем, что при многих из них разработаны способы терапии. Список заболеваний, поддающихся лечению, постоянно увеличивается; в него входят болезни обмена аминокислот, органических кислот, жирных кислот, лизосомные болезни накопления и др. Эффективность лечения напрямую зависит от сроков его начала.

Фенилкетонурия является наиболее распространенным заболеванием из группы наследственных нарушений обмена аминокислот. Выявление больных осуществляется по программе неонатального скрининга на основании повышенного уровня фенилаланина в крови. С первых недель жизни дети начинают получать специализированную диетотерапию, ограничивающую потребление фенилаланина, что обеспечивает полноценную медицинскую реабилитацию.

Однако исследования показали, что гиперфенилаланинемия при рождении характерна не только для классической фенилкетонурии, обусловленной дефектом фенилаланингидроксилазы (ген *PAH*), но также и для кофакторных форм болезни, связанных с дефектами генов, контролирующих биосинтез и реактивацию тетрагидробиоптерина (гены *PTS*, *GCH1*, *DHPR*, *PCBD*). В популяции Европы эти заболевания составляют от 1 до 3% всех случаев гиперфенилаланинемии. В патогенезе кофакторных форм ключевую роль играют нейромедиаторные расстройства [12, 13]. В связи с прогрессирующим течением болезни и тяжестью поражения ЦНС кофакторные формы ранее именовались «злокачественная фенилкетонурия».

Проведенный нами анализ клинико-генетических данных 8 пациентов с биоптериндефицитной (кофакторной) гиперфенилаланинемией показал

более частую встречаемость ($n=7$)¹ мутаций гена *PTS*. У 2 из 7 длительно наблюдавшихся пациентов с дефектом указанного гена в результате клинического обследования выявлена легкая форма заболевания, у 5 — тяжелая. Полученные результаты указывают на существование легкой формы кофакторной гиперфенилаланинемии, что подчеркивает значимость ранней диагностики и раннего назначения специального лечения.

Отличительной особенностью кофакторной гиперфенилаланинемии является неэффективность изолированной малобелковой диетотерапии, которая не способна предотвратить прогрессирование клинической симптоматики. Комплекс лечения наблюдавшихся больных помимо диеты с ограничением фенилаланина включал кофакторную терапию препаратом тетрагидробиоптерина (сапроптерина дигидрохлорид, или куван) в средней дозе 10 мг/кг в сутки, а также коррекцию нейромедиаторных расстройств препаратом наком (из расчета по леводопе до 10 мг/кг в сутки). Лечение начинали с небольших доз указанных препаратов, окончательные дозы определялись индивидуально в зависимости от переносимости. Наблюдения показали, что медикаментозная терапия обеспечивает улучшение толерантности больного организма к фенилаланину, в связи с этим позволяет существенно расширить пищевой рацион детей и отказаться от приема специализированного продукта питания, лишенного фенилаланина. Установлена зависимость эффективности лечения от тяжести заболевания, сроков начала терапии и адекватности подбора доз лекарственных средств [14].

Важные результаты были получены при комплексном обследовании и длительном наблюдении 22 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с другим заболеванием из группы аминокислородопатий — классической гомоцистинурией. Кардинальными признаками болезни служили умственная отсталость, нарушение физического развития и опорно-двигательного аппарата, неврологическая симптоматика, расстройства сердечно-сосудистой системы, патология органа зрения. Более половины пробандов (14 из 22) страдали B_6 -зависимой формой гомоцистинурии [15, 16].

У 8 пациентов диагноз, установленный на основании клинико-биохимических показателей, подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. При этом у наблюдавшейся когорты российских больных был выявлен ряд особенностей. Мутация p.Ile278Thr, считающаяся наиболее частой среди различных популяций мира и ответственная за формирование B_6 -зависимого фенотипа, обнаружена только у одного больного. Другая частая мутация — p.Gly307Ser, приводящая к развитию B_6 -резистентной формы патологии, не была обнаружена вовсе.

¹ Молекулярно-генетические исследования выполнены в Центре молекулярной генетики (проф. А.В. Поляков).

Наиболее частой у российских больных (у 5 из 8 пробандов) оказалась мутация сайта сплайсинга — IVS11-2a->c., ведущая к B_6 -зависимой форме гомоцистинурии. У 2 sibсов идентифицирована новая, не известная в литературе мутация с. 1560 — 1569del CACCGGAAG, формирующая тяжелый B_6 -резистентный фенотип болезни: ранняя манифестация тяжелой глазной патологии (вывих хрусталиков, злокачественная вторичная глаукома) и сердечно-сосудистые нарушения с развитием кризов (спутанность сознания и бред). Таким образом, ДНК-диагностика классической гомоцистинурии позволяет верифицировать диагноз, прогнозировать течение заболевания, а также осуществлять медико-генетическое консультирование семей [16].

Для лечения больных использовалась диетотерапия с ограничением продуктов животного происхождения, богатых метионином. Суточное содержание этой аминокислоты в рационе пациентов не превышало 10–15 мг на 1 кг массы в сутки. Дотация белка, необходимого для нормального развития больного, осуществлялась за счет введения белкового гидролизата, лишенного метионина. Медикаментозная терапия включала прием витаминов С, B_6 , B_{12} , фолиевой кислоты, мягкодействующих антикоагулянтов, препаратов, направленных на нормализацию минерального обмена, и др.

В последние годы в отделе ведутся разработки способов диагностики и лечения наследственных нарушений обмена пуринов и пиримидинов. Большинство форм этой патологии характеризуется преимущественным поражением ЦНС, их диагностика остается неудовлетворительной, что ухудшает исход заболеваний и эффективность медико-генетического консультирования. Так, одному из наблюдавшихся детей с синдромом Леша–Нихена (наследственное нарушение обмена пуринов, обусловленное дефицитом фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы) диагноз был установлен только в возрасте 8,5 лет, тогда как первые признаки болезни появились на 3-м месяце жизни [17].

Установлено, что синдром Леша–Нихена имеет характерный симптомокомплекс в виде тяжелого поражения ЦНС, напоминающего детский церебральный паралич, в сочетании с уратной нефропатией, что помогает выделить его среди многих болезней нервной системы и заподозрить в раннем возрасте. Из 4 обследованных больных у двух (возраст 1 год 4 мес и 1 год 9 мес) была диагностирована рано сформировавшаяся хроническая почечная недостаточность, обусловленная дизэмбриогенезом почек. Полученные результаты клинико-лабораторного обследования свидетельствуют, что у больных с синдромом Леша–Нихена необходимо не только оценивать в динамике степень гиперурикемии и мочекишечной нефропатии, но также контролировать фильтрационную и концентрационную функции почек, так

как развивающаяся почечная недостаточность ведет к ограничению продолжительности жизни детей. Помимо коррекции неврологических и поведенческих расстройств больные нуждаются в раннем назначении терапии, направленной на снижение гиперпродукции мочевой кислоты, что позволяет снизить риск формирования хронической почечной недостаточности [17].

В последние годы достигнут значительный успех в решении проблемы лизосомных болезней накопления. Разработаны новые технологии лечения этих тяжелых заболеваний: ферментозаместительная терапия и субстрактредуцирующая терапия генно-инженерными препаратами. В отделе психоневрологии и наследственных заболеваний проведены клинические испытания указанных препаратов и осуществлено лечение пациентов с болезнью Нимана–Пика тип С, болезнью Помпе, мукополисахаридозами I, II и IVA типов, позволившее существенно улучшить состояние детей. В частности, ферментозамещающую терапию получали 10 больных с мукополисахаридозами, в том числе 7 детей с мукополисахаридозом I типа лечились альдуразимом, 2 ребенка с мукополисахаридозом II типа — элапразой, 1 ребенок с мукополисахаридозом IVA типа — элосульфазой альфа². Первые положительные результаты лечения наблюдались через 4–6 нед. При более длительном наблюдении эффективность терапии была доказана положительной динамикой показателей шаговой пробы, функций внешнего дыхания, уменьшением массы левого желудочка и размеров паренхиматозных органов, увеличением амплитуды движений в суставах, снижением почечной экскреции гликозаминогликанов [18]. Однако, к сожалению, следует отметить недостаточную эффективность данного вида терапии в плане коррекции психоневрологических нарушений, что связано с низкой способностью ферментозамещающих препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, проблема помощи пациентам с поражением ЦНС далека от разрешения.

Выделение клинических фенотипов и дифференциальная диагностика митохондриальных болезней у детей

Митохондриальные болезни — группа тяжелых прогрессирующих заболеваний, обусловленных первичными генетическими дефектами клеточного энергообмена и характеризующихся преимущественным поражением нервной и мышечной систем. Заболевания отличаются генетической гетерогенностью. В то же время показано, что состояния, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК, представляют меньшую часть этой патологии, значительная часть (до 75–80% в детском возрасте) связана с дефектами

² Не зарегистрированный в РФ препарат назначен по жизненным показаниям на основании решения Консилиума.

генов ядерной ДНК, контролирующих большинство полипептидов электронно-транспортной цепи, факторы сборки и функционирования дыхательных комплексов на митохондриальной мембране, биогенез и сортинг митохондрий, ферменты биосинтеза коэнзима Q_{10} и др. [19, 20]. В основе митохондриальных заболеваний часто (до 30% случаев у детей) лежит недостаточность комплекса I дыхательной цепи, функционирование которого определяют почти 300 генов, из них только семь принадлежат митохондриальной ДНК [21].

В большинстве случаев митохондриальная патология характеризуется мультисистемностью поражения. Клиническая симптоматика чрезвычайно разнообразна и представлена большим числом симптомокомплексов, или клинических фенотипов. Известен ряд митохондриальных клинических синдромов с определенным сочетанием признаков (синдромы Кернса–Сейра, MELAS, MERRF и др.), их диагностика обычно не вызывает затруднения. Однако многие клинические фенотипы имеют неспецифическую симптоматику, отражающую, прежде всего, вовлечение ЦНС и мышечной системы (энцефаломиопатия), при этом указанные состояния могут быть обусловлены различными дефектами ядерной и митохондриальной ДНК [22].

В результате проведенного в отделе комплексного обследования большой группы детей с подозрением на митохондриальные нарушения были выявлены 68 пациентов с митохондриальными заболеваниями. У 46 (2/3) из них были идентифицированы состояния, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК, у 22 — состояния, контролируемые ядерной ДНК (молекулярно-генетические исследования были проведены в МГНЦ РАМН, Центре молекулярной генетики, лаборатории Генотек). При дефектах митохондриальной ДНК у больных были выявлены следующие клинические фенотипы: синдромы Кернса–Сейра, MELAS, MERRF, NARP, митохондриально наследуемый синдром Ли, митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией, митохондриальная энцефаломиопатия с пирамидно-экстрапирамидным синдромом. Делеции митохондриальной ДНК и точковые мутации встречались приблизительно одинаково часто; при точковых мутациях преобладали (составляя 3/4) мутации генов транспортных РНК лейцина и лизина. При дефектах субъединиц дыхательных комплексов чаще страдали комплексы I и V.

У детей с митохондриальными заболеваниями, обусловленными мутациями ядерной ДНК, установлены следующие клинические фенотипы: аутосомно-рецессивный синдром Ли, лейкоэнцефалопатия с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата в мозговой ткани, синдромы Барта, Альперса, офтальмоплегическая энцефаломиопатия, митохондриальная энцефаломиопатия с резкой задержкой физического развития, синдром

деплеции митохондриальной ДНК 7. Наиболее часто диагностировались мутации генов *SURF1*, *DARS2* и *POLG1*. Кроме того, были идентифицированы редко встречающиеся дефекты генов ядерной ДНК — гена *NDUFB9* и гена *Twinkle*. [23]. Таким образом, по данным специализированного отделения, выделены основные клинические фенотипы митохондриальных заболеваний и наиболее часто встречающиеся генетические дефекты, что следует учитывать при обследовании детей с подозрением на указанную патологию. Преобладание митохондриально кодируемых состояний, на наш взгляд, отражает трудность диагностики ядерно кодируемых форм.

В настоящее время многие авторы высказывают мнение, что при митохондриальных заболеваниях ключевое значение для установления диагноза и генетического консультирования имеет определение генной мутации, лежащей в основе болезни. Тем не менее, для совершенствования диагностики предложено использовать диагностические критерии [24]. С целью выявления диагностической значимости изменения показателя коэнзима Q_{10} нами проведено исследование его уровня в крови у детей с различными заболеваниями. Установлено достоверно более низкое содержание Q_{10} у пациентов основной группы с митохондриальными болезнями ($n=15$), чем у детей с нейродегенеративными заболеваниями ($n=13$), составившими группу сравнения. Кроме того, у детей основной группы соотношение коэнзим Q_{10} /холестерин было достоверно ниже, чем у здоровых [25]. Таким образом, предварительные результаты показывают, что в патогенезе митохондриальных заболеваний играет роль недостаточность коэнзима Q_{10} , и уровень убихинона в крови, по-видимому, можно использовать в качестве дополнительного критерия дифференциальной диагностики.

Заключение

Несомненны успехи медицинской генетики в решении сложных вопросов идентификации наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением нервно-психического развития детей. Выделение из недифференцированных состояний конкретных нозологических форм требует проведения широкого диагностического поиска с использованием современных высокотехнологичных методов исследования. Установление причины задержки развития ребенка (или умственной отсталости) дает возможность осуществить адекватное медико-генетическое консультирование членов семьи, уточнить генетический прогноз, определить порядок диспансерного наблюдения за больным ребенком.

Особенно очевидна важность правильной диагностики при болезнях обмена веществ, для которых разработаны и внедрены методы терапии. Эффективность лечения, медицинской и социальной реабилитации таких детей, их интеграции в общество напрямую

зависит от своевременности установления диагноза.

Безусловно, дальнейшие усилия генетиков должны быть направлены на создание алгоритмов дифференциальной диагностики наследственных заболе-

ваний, изучение особенностей патогенеза поражения ЦНС, разработку новых методов лечения и коррекции психоневрологических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Николаева Е.А., Новиков П.В. Роль генетических факторов в нарушениях роста и развития детей. В кн. Руководство по педиатрии. Врожденные и наследственные заболевания. Под ред. П.В. Новикова. М: Издательский дом «Династия» 2007; 338–349. (Nikolaeva E.A., Novikov P.V. Role of genetic factors in growth and development disturbances of children. In: Congenital and hereditary diseases. Guide to Pediatrics. Ed. P.V. Novikov. Moscow: Publishing House «Dinastija» 2007; 338–349.)
2. Заваденко Н.Н. Задержки раннего нервно-психического развития: подходы к диагностике. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60: 5: 6–13. (Zavadenko N.N. Delays of early psychological development: approaches to diagnostics. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 60: 5: 6–13.)
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М: Гэотар-Медиа, 2002; 448. (Bochkov N.P. Clinical genetics. Moscow: Gehotar-Med, 2002; 448.)
4. Вельтищев Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России. Рос вестн перинатол и педиатр 2000; 1: 5–9. (Vel'tishhev Yu.E. Problems of health protection of children in Russia. Ros vestn perinatol i pediatri 2000; 1: 5–9.)
5. Uusimaa J., Remes A.M., Rantala H. et al. Childhood encephalopathies and myopathies: a prospective study in a defined population to assess the frequency of mitochondrial disorders. Pediatrics 2000; 105: 598–603.
6. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Молекулярная цитогенетика в диагностике хромосомных и генных болезней у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2006; 51: 6: 23–29. (Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Solov'ev I.V., Yurov Yu.B. Molecular cytogenetics in diagnosis of chromosomal and gene diseases at children. Ros vestn perinatol i pediatri 2006; 51: 6: 23–29.)
7. Воинова В.Ю., Новиков П.В. X-сцепленные формы умственной отсталости у детей. В кн. Руководство по педиатрии. Врожденные и наследственные заболевания. Под ред. П.В. Новикова. М: Издательский дом «Династия» 2007; 245–250. (Voinova V.Yu., Novikov P.V. The X-linked forms of mental retardation at children. In: Congenital and hereditary diseases. Guide to Pediatrics. Ed. P.V. Novikov. Moscow: Publishing House «Dinastija» 2007; 245–250.)
8. Воинова В.Ю., Юров И.Ю., Будилов А.В. и др. Анализ корреляций генотипа и фенотипа при синдроме Ретта: использование оригинальной клинической шкалы. Мед генетика 2009; 8: 1: 9–18. (Voinova V.Yu., Yurov I.Yu., Budilov A.V. et al. The analysis of correlations of a genotype and phenotype at Rett's syndrome: use of an original clinical scale. Med genetika 2009; 8: 1: 9–18.)
9. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю. и др. Проблемы диагностики синдрома Ретта у девочек без мутаций в гене MECP2: использование молекулярного карiotипирования. Мол мед 2014; 3: 39–41. (Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Voinova V.Yu. et al. Problems of diagnostics of a Rett syndrome at girls without mutations in MECP2 gene: use of a molecular karyotype analysis. Mol med 2014; 3: 39–41.)
10. Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. и др. Инактивация хромосомы X: биологические и медицинские аспекты. Мед генетика 2010; 9: 6: 3–15. (Voinova V.Yu., Vorsanova S.G., Yurov I.Yu. et al. Chromosome X inactivation: biological and medical aspects. Med genetika 2010; 9: 6: 3–15.)
11. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С. и др. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HRCGH) и молекулярного карiotипирования на ДНК-микроматрицах (array CGH). Журн неврол психиатр 2013; 113: 8: 46–49. (Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Kurinnaya O.S. et al. Genomic anomalies at children with mental retardation and autism: use of technology of comparative genomic hybridization on chromosomes *in situ* (HRCGH) and a molecular karyotype analysis on DNA-micro-matrix. Zurn nevrol psikhiatr 2013; 113: 8: 46–49.)
12. Roze E., Vidailhet M., Blau N. et al. Long-term follow-up and adult outcome of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. Mov Disord 2006; 21: 2: 263–266.
13. Opladen T., Hoffmann G.F., Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. J Inherit Metab Dis 2012; 35: 6: 963–973.
14. Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н. и др. Диагностика и лечение биоптериндефицитной гиперфенилаланиемии. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60: 2: 61–71. (Nikolaeva E.A., Yablonskaya M.I., Kharabadze M.N. et al. Diagnostics and treatment of a bioppterin- deficiency hyperphenylalaninemia. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 60: 2: 61–71.)
15. Семьякина А.Н. Гомоцистинурия. В кн. Врожденные и наследственные заболевания. Руководство по педиатрии. Под ред. П.В. Новикова. М: Издательский дом «Династия» 2007; 77–81. (Semjachkina A.N. Homocystinuria. In: Congenital and hereditary diseases. Guide to Pediatrics. Ed. P.V. Novikov. Moscow: Publishing House «Dinastija» 2007; 77–81.)
16. Семьякина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю. и др. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гомоцистинурии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 58: 3: 30–37. (Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Yu., Voinova V.Yu. et al. Clinical and genetic aspects and pathogenetic mechanisms of a classical homocystinuria at children. Ros vestn perinatol i pediatri 2013; 58: 3: 30–37.)
17. Яблонская М.И., Новиков П.В., Агапов Е.Г. и др. Особенности клинико-лабораторной диагностики синдрома Леша–Нихена и современные возможности терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60: 4: 57–62. (Yablonskaya M.I., Novikov P.V., Agapov E.G. et al. Features of clinical and laboratory diagnostics of Lesh-Nyhan syndrome and modern opportunities of therapy. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 60: 4: 57–62.)
18. Семьякина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю. и др. Мукополисахаридоз I типа: новая технология лечения – ферментозамещающая терапия. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57: 4(1): 94–102. (Semyachkina A.N., Novikov P.V., Voskoboeva E.Yu. et al. Mucopolysaccharidosis type I: new technology of treatment – enzyme replacement therapy. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 57: 4(1): 94–102.)
19. Zeviani M., Carelli V. Mitochondrial disorders. Curr Opin Neurol 2003; 16: 585–594.
20. Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. Mol Genet Metab 2008; 94: 1: 16–37.

21. *Rahman S., Thorburn D.R.* 189th ENMC International workshop Complex I deficiency: Diagnosis and treatment. 20–22 April 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2013; 23: 6: 506–515.
22. Николаева Е.А., Новиков П.В. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний у детей. *Педиатрия* (Nikolaeva E.A., Novikov P.V. Problem of diagnostics and differential diagnosis of mitochondrial diseases at children. *Pediatrics* 2014; 6: 75–83.)
23. Николаева Е.А., Цыганкова П.Г., Иткис Ю.С. и др. Гетерогенные формы митохондриальных болезней у детей. Тезисы VII съезда Российского общества медицинских генетиков. *Мед генетика* 2015; 14: 3: 54. (Nikolaeva E.A., Tsygankova P.G., Itkis Yu.S. et al. Heterogeneous forms of mitochondrial diseases at children. Theses of the VII congress of the Russian society of medical geneticists. *Med genetika* 2015; 14: 3: 54.)
24. *Wolf N.I., Smeitink A.M.* Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 2002; 59: 1402–1405.
25. Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Золкина И.В. и др. Диагностическое значение показателя коэнзима Q₁₀ в крови у детей с митохондриальными заболеваниями. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60: 5: 71–75. (Nikolaeva E.A., Kharabadze M.N., Zolkina I.V. et al. Diagnostic value of coenzyme Q₁₀ blood level at children with mitochondrial diseases. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 60: 5: 71–75.)

Поступила 14.01.16

Особенности психологического статуса семей с глубоконедоношенными детьми

М.И. Зиборова, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова

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

Psychological characteristics of families of extremely preterm infants

M.I. Ziborova, E.S. Keshishian, E.S. Sakharova

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

Представлены особенности психологического состояния матерей, родивших недоношенного ребенка. Обращено внимание на влияние депрессивного состояния матери на психосоматическое состояние младенца и его развитие. Представлены данные по качеству жизни семей, в которых растут недоношенные дети, программы психосоциального вмешательства и помощи семьям, имеющим недоношенного ребенка. Роль и влияние консультирования врачами по вопросам здоровья и развития недоношенного ребенка на психологическое состояние родителей опосредует эффективность и качество медицинской помощи ребенку.

Ключевые слова: недоношенные дети, психологическое состояние матери, наблюдение, психолого-социальное сопровождение, программа вмешательства, развитие.

The paper presents the psychological characteristics of mothers who have given birth to preterm babies. Emphasis is laid on the impact of maternal depressive state on the psychosomatic status of a baby and his development. There are data on quality of life in the families raising preterm children, as well as psychosocial intervention and assistance programs for such families. The role and impact of a doctor's advice about the health and development of a preterm child on his parental psychological status mediate the efficiency and quality of health care to the child.

Key words: preterm infants, maternal psychological status, follow-up, psychosocial support, intervention program, development.

*Нам не дано предугадать,
Как слово наше отзовется, —
И нам сочувствие дается,
Как нам дается благодать...
Ф.И. Тютчев*

В настоящее время все более очевидной становится необходимость не только медицинского, но и психологического сопровождения недоношенных детей и их семей [1, 2]. Рождение ребенка раньше срока может явиться причиной внутрисемейного неблагополучия и напряженных отношений между родителями, вплоть до семейных кризисов [3].

Вместе с тем влияние семьи, психологическое состояние матери, взаимоотношение с родственниками определяют способность матери собраться и сосредоточиться на помощи младенцу, занятиях с ним, принятии проблем и готовности к их решению, что в совокупности благоприятно влияет на развитие ребенка, каким бы тяжелым не было начало его жизни. Ведь как бы то ни было, после выписки из неонатального стациона-

ра семья берет на себя основной труд по уходу, проведению лечения, развивающим занятиям с ребенком.

Крайне важно понимание динамики отношений в диаде мать—ребенок и в семье, которые стартуют с фетального периода и даже прекоцептуально [4, 5], поскольку в ходе педиатрического консультирования мы имеем дело с личностью матери/родителей, семейной историей и опытом (априори травматичным из-за преждевременности родов, потери ожиданий родить «здорового малыша в срок», чувства вины по этому поводу и т.д.), совокупностью установок, представлений и ожиданий по отношению к ребенку и к медицинским специалистам. Ребенок является самым главным ожиданием семьи, и поэтому все, что как-либо связано с его благополучием и перспективами, — весьма деликатная и уязвимая тема для его родных.

Стресс рождения недоношенного ребенка и его последствия

Преждевременные роды *per se*, очевидно, являются тяжелым стрессом для родителей и всех членов семьи. В буднях неонатальной практики важно сохранять понимание того комплекса переживаний в жизни семьи, которые становятся ее неизбежной

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:12–16

Адрес для корреспонденции: Зиборова Мария Игоревна — аспирант Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. Центра

Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., вед. научн. сотр. Центра

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

реальностью вслед за рождением глубоконедоношенного ребенка. Очевидно, что психологические тяготы могут предшествовать родам, в частности, при среднетяжелом и тяжелом течении беременности и пренатально формировать разное отношение к еще не родившемуся ребенку.

Так, исследование итальянских коллег [6], посвященное сравнительной оценке качества антенатальной привязанности (attachment) при физиологически и патологически протекающей беременности, доказало вполне очевидный факт: высокому риску невынашивания сопутствует состояние депрессии и ситуативной тревоги, причем последняя не зависит от прогноза прерывания беременности и сама по себе снижает формирование привязанности. Тревожно-депрессивный фон при беременности высокого риска существенно тормозит развитие привязанности к малышу у обоих родителей и имеет свои закономерности: привязанность у отца напрямую зависит от материнской и очень подвержена негативному влиянию материнской депрессии. Эти положения полностью согласуются с результатами отечественных исследователей [7] по данным теста отношений беременной и оценки психологического компонента гестационной доминанты. У женщин с угрозой невынашивания достоверно чаще встречаются эйфорический и гипогестогнозический (со слабой гестационной доминантой, антенатальной привязанностью) варианты. У женщин, родивших недоношенных детей, наряду с вышеназванными, присутствовал тревожный вариант и, напротив, в 4 раза реже встречался оптимальный вариант гестационной доминанты, чем у рожениц доношенных младенцев [8].

После рождения глубоконедоношенный ребенок, как правило, депривирован от сенсорного контакта с матерью из-за необходимости кардиореспираторной поддержки в отделении реанимации и интенсивной терапии или пребывания в отделении выхаживания. Несмотря на более чем полувековой давности работы английских детских психологов-гуманистов, изучавших пагубное влияние депривации на развитие детей (Bowlby J., Spitz R., Ainsworth M. и др.), практика недооценки рисков разделения матери с малышом сохранялась до последнего времени. Нередко врачи-неонатологи и особенно администраторы стационаров, в состав которых входят «вторые этапы выхаживания недоношенных», воспринимают мать как потенциальный источник инфекции, регламентируют обязательное ношение марлевой маски и возможность присутствия рядом с ребенком только в момент кормления.

Матери, у которых рождается недоношенный ребенок, неизбежно испытывают массу критических переживаний [9–12]:

- шок, фиксация на переживании горя из-за потери мечты о здоровом, рожденном в срок ребенке, разочарование и крушение ожиданий в своей

материнской роли, чувство вины, агрессивные и депрессивные чувства. Прерывание беременности, по мнению педиатра, невролога и перинатального психолога И.В. Добрякова (2010), относится к психологической утрате и является психической травмой, так как вызывает длительные психотравмирующие переживания;

- страх перед неизвестным, страх потери ребенка и возможных нарушений в его развитии;
- страх не справиться с обнаруженными заболеваниями, опоздать с лечением, тревога перед выпиской из стационара по причине отсутствия постоянного контроля со стороны медицинского персонала.

Трудности восприятия недоношенного ребенка и установления контакта с ним в основе своей имеют совокупность причин [13]:

- упомянутая выше ранняя госпитальная депривация [1]: отсутствие или ограничение контактов ребенка с близкими, в первую очередь с матерью. Среди отдаленных последствий депривации чаще всего выделяют негативное восприятие ребенка матерью, неадекватные взаимоотношения в диаде «мать—недоношенный ребенок», формирование дезадаптивных типов привязанности.
- «стереотип недоношенного» [14]: родственники и медицинский персонал вплоть до школьного возраста ребенка склонны считать его более хрупким, имеющим серьезные риски развития [15].

Именно сочетание факторов депривации и «стереотипа недоношенного ребенка» обуславливает особые трудности дальнейшего становления взаимоотношений между родителями и недоношенным ребенком:

- негативное влияние низкого уровня образования матери и семьи в целом на развитие ребенка: социальные детерминированные факторы, о значимости которых говорят все без исключения мировые и отечественные исследования и наблюдения [10, 16–19];
- «эмоциональное отторжение» как психологическая защита от возникающего чувства привязанности к ребенку ввиду угрозы здоровью и жизни, а также тревога за фактическое и потенциальное здоровье ребенка. Эти эмоции могут длительно сохраняться и чреваты искажениями в воспитании (по принципу кумира семьи, гиперопеки), в поведении ребенка и ведут к трудностям в социальной адаптации. Типология детско-родительских отношений включает различные варианты: неадекватные (Jarvis R.), диспропорциональные, отвергающие, подавляющие, пренебрежительные (Magyary D.); «нечувствительные», «фрагментарные» (Brett M.) [1].

Голландские исследователи [20] на основании опыта работы с семьями, воспитывающими глубоконедоношенных детей, заключают: «Путь от преждевременных родов до проблем в поведении у глубоконедоношенных детей может быть куда сложнее

наших представлений. Дети в разной мере подвержены влиянию поведения родителей. Сложность для самих родителей справиться с собственными реакциями на невнимательность и трудный нрав детей влияет на поведение и эмоции детей, что также не отменяет факт неврологической уязвимости и проблем в поведении у глубоконедоношенных детей, как и социально-экономический контекст семьи».

Озабоченность благополучием этих семей находит отклик в многочисленных специализированных программах помощи/вмешательства (intervention programs), на которых мы хотим остановиться подробнее.

Программы вмешательства в рамках психологической работы с семьями детей, рожденных глубоконедоношенными

Характеризуя психологические трудности, которые испытывает семья с рождением глубоконедоношенного ребенка, отечественные авторы [1, 10, 13, 21] на протяжении многих лет подчеркивают отсутствие специальных программ помощи таким семьям в России, в отличие от мировой практики, где необходимость подобной инициативы давно очевидна и находит отклик [19, 22]. В отсутствие адресной профилактической работы с семьями, испытывающими стресс рождения глубоконедоношенного ребенка, почти неизбежна значительная психологическая нагрузка на медицинский персонал и сложности в общении с родителями, что обосновывает необходимость профильной психологической помощи семье в периоде выхаживания ребенка в условиях стационара с привлечением психологов или социальных работников [1, 13, 23].

В этом контексте особую значимость приобретает необходимость включения в систему медицинского образования умения консультирования как важной составной части лечебного процесса, определяющего комплайнс пациента. В каждодневной практике неонатолога звучит «раздражение» на родителей, которые «отрывают врача от лечения их ребенка». Но вместе с тем субъективность трактовки состояния ребенка родителями, трудности восприятия объективной информации для семьи и прежде всего матери является отражением стресса, тревожности, нередко реактивной депрессии. Мы не можем полностью предугадать, что испытывают родные, узнавая диагноз, интересуясь динамикой состояния ребенка, теряя или обретая надежду, держась порой из последних сил. Обсуждение этих моментов — не чисто гуманитарный вопрос: психологическое состояние матери (стресс, депрессия, тревога) влияет на ее чувствительность и отзывчивость во взаимодействии с ребенком и тем самым на его адаптацию к постнатальной жизни и развитие [24, 25]. Как было показано данными авторами, установка матерей глубоконедоношенных детей на максимальные перспективы развития существенно влияет на результат: если мать верит в лучшее — она вкладывает силы, время, находит ресурсы терпения и надежды, обращает

внимание на положительную динамику развития — и ребенок существенно лучше развивается.

В то же время даже самая безобидная и привычная в медицинских терминах фраза, может быть страшным ударом для семьи, на многие годы определяющим линию поведения ее членов, отказ принимать даже надежду на здоровье. Известно множество случаев психотических реакций, семейных трагедий и даже разводов после установления диагноза ребенку внутриутробной инфекции, констатации наличия перинатальной энцефалопатии и риска ДЦП. Это еще раз обязывает взвешивать каждое слово в консультативной беседе, относясь бережно к чаяниям и ресурсам матери и семьи, помня, что родители не могут и не должны знать многие медицинские термины, им требуется объяснение, например, «откуда взялась внутриутробная инфекция при полном здоровье и всестороннем обследовании матери». Это служит важным подтверждением необходимости иметь в штате людей, основной профессиональной обязанностью которых является консультирование и психологическая помощь. Даже в условиях новой системы финансирования присутствие таких специалистов может быть экономически оправданным за счет уменьшения койко-дня нахождения ребенка в стационаре и снижения медикаментозных затрат за счет ускорения процессов адаптации и абилитации.

Эта реальность в особенности актуальна для недоношенных детей, и в своей практике мы имеем возможность наблюдать не только посттравматическую стрессовую (реактивную), нередко обоснованную тревожность родителей глубоконедоношенных детей, но также и неврастенические и тревожно-фобические проявления в рамках невротической трансформации личности у родителей здоровых доношенных детей.

Качество жизни семей, воспитывающих недоношенного ребенка

Внимание исследователей во всем мире также привлекает такой интегральный показатель, как качество жизни в семьях с глубоконедоношенными детьми в понимании, синонимичном уровню здоровья (health-related quality of life). Отечественные авторы традиционно делают акцент на соматическом и неврологическом аспектах качества жизни в раннем периоде детства глубоконедоношенных детей, уделяя внимание основным инвалидирующим состояниям — тяжелым перинатальным поражениям ЦНС, сенсорному дефициту, бронхолегочной дисплазии, типичным для глубокой недоношенности хирургическим вмешательствам. Кроме того, подчеркивается весомый фактор регоспитализации и ограничения жизненной активности [21, 26].

Практический интерес представляет анализ повседневной жизни глубоконедоношенных детей и их семей в контексте так называемого адаптивного поведения, включающего социализацию, навыки ежедневной жизни и коммуникацию [27]. Авторы показали,

что глубоконедоношенные, неврологически и соматически сохраненные дети в возрасте 10–11 лет хуже адаптированы в повседневной жизни. Данные о влиянии ближайшего окружения (атмосфера в семье, отношение родителей, эмоциональная поддержка и стимуляция развития ребенка в домашней среде) на умственное и моторное развитие глубоконедоношенных детей 5–6 лет, рассчитанные по методике Home Observation for Measurement of the Environment (HOME), выявили сниженные показатели по сравнению с доношенными сверстниками [28].

Очень значим вывод о «перерастании» родительской тревоги по мере взросления ребенка. Это связано с особой траекторией развития детей, более поздним становлением некоторых возможностей регуляции поведения и эмоций, концентрации внимания, усидчивости, освоения школьной программы и прочих моментов в сравнении со сверстниками [22]. Эта идея крайне нуждается в популяризации и доведения до сведения родителей — именно от вра-

чей (педиатров, детских неврологов и т.д.), как наиболее авторитетного в нашей стране и работающего с семьей профессионального сообщества. Наконец, подтверждением вышеприведенных фактов является мнение самих выросших молодых людей, рожденных глубоконедоношенными: несмотря на возможное сохранение различий в физическом/соматическом развитии и состоянии здоровья, их оценка качества жизни не отличается от таковой сверстников [2].

Вместе с тем весьма ценно, что в отечественной практике уделяется внимание таким значимым условиям обеспечения качества жизни глубоконедоношенных детей и их семей, как эффективная организация этапов наблюдения в системе follow-up [29–31], а также понимание необходимости оказания психологической помощи семье и, прежде всего, консультирования матерей — как по вопросам развития и ухода за глубоконедоношенным ребенком, так и в плане поддержки матери в критический неонатальный и последующие периоды развития детей [10, 13, 32, 33].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Иванова Н.Б.* Проблемы развития недоношенных детей, воспитывающихся в условиях семьи и дома ребенка. Специальное образование 2010; 1: 36–45. (Ivanova N.B. Problems of premature infants foster in the family and orphanage. Special'noe obrazovanie 2010; 1: 36–45.)
2. *Zwicker J.G., Harris S.R.* Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. Pediatrics 2008; 121: 2: e366–376.
3. *Галиева С.Х.* Состояние здоровья детей дошкольного возраста, родившихся недоношенными (комплексное социально-гигиеническое исследование). Автореф. дисс. ... к.м.н. Казань, 1998; 22. (Galieva S.H. Health status of preschool-aged children born premature (complex social and health-related study). Avtoref. Diss. ... k.m.n. Kazan', 1998; 22.)
4. *Alhusen J.L.* A literature update on maternal-fetal attachment. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2008; 37: 3: 315–28.
5. *Добряков И.В.* Новорожденный. Психология раннего постнатального периода. Перинатальная психология. Питер 2010; 114–115. (Dobryakov I.V. Newborn. Psychology of early postnatal period. Perinatal psychology. Piter 2010; 114–115.)
6. *Pisoni C., Garofoli F., Tziella C. et al.* Complexity of parental prenatal attachment during pregnancy at risk for preterm delivery. J Matern Fetal Neonatal Med 2015; 9: 1–6.
7. *Грон Е.А.* Психологические детерминанты невынашивания беременности. Журн практич психол 2003; 4: 109–117. (Gron E.A. Psychological determinants of miscarriage. Zhurn praktich psihol 2003; 4: 109–117.)
8. *Добряков И.В.* Психологические проблемы недоношенности. Преждевременные роды. Решение проблем лечения и реабилитации недоношенных детей: Материалы Междунар. российско-американской конференции. Курган: АИНА 2004; 7–10. (Dobryakov I.V. Psychological problems of prematurity. Preterm birth. Psychology of the early postnatal period. Perinatal psychology. Solution for treatment and rehabilitation problem of preterm infants. Kurgan AINA 2004; 7–10.)
9. *Эстбери Дж., Байок Б.* Психологические аспекты преждевременного рождения ребенка. Недоношенность. М: Медицина 1991; 54–61. (Estbury J., Bayouk B., Psychologic aspects of premature infant. Prematurity. Moscow: Medicine 1991; 54–61.)
10. *Полунина Н.В., Кешисян Е.С., Дубович Е.Г. и др.* Социально-психологический портрет родителей, имеющих недоношенного ребенка с тяжелыми формами ретинопатии. Медицина и здравоохранение 2011; 3: 66–70. (Polunina N.V., Keshishian E.S., Dubovich E.G. et al. Social and psychologic characteristics of parents having prematurely born child with severe forms of retinopathy. Medicina i zdravooхранenie 2011; 3: 66–70.)
11. *Белюсова М.В., Уткузова М.А., Карпов А.М.* Рождение недоношенного ребенка — жизненный кризис семьи. Вестн соврем клин мед 2013; 1: 6: 45–48. (Belousova M.V., Utkuzova M.A., Karpov A.M. Preterm infant birth as a family life crisis. Vestn sovrem klin med 2013; 1: 6: 45–48.)
12. *Мазурова Н.В., Лазуренко С.Б., Карниз Т.А. и др.* Психолого-педагогическое сопровождение недоношенного ребенка и его семьи в структуре комплексной реабилитации. Рос педиатр журн 2012; 5: 13–17. (Mazurova N.V., Lazurenko S.B., Karniz T.A. et al. Psychological and pedagogical support for premature baby and his family in the structure of complex rehabilitation. Ros pediatri zhurn 2012; 5: 13–17.)
13. *Луковцева З.В.* Особенности психического развития глубоконедоношенных детей первого года жизни. Автореф. дисс. ... к. психол. н. М 2002; 25. (Lukovtseva Z.V. Clinical characteristics of very preterm infants neurodevelopment during the first year of life. Avtoref. diss. ... k. psychol. n. Moscow 2002; 25.)
14. *Байкова Л.Ф.* Состояние здоровья и психосоциальный статус детей дошкольного возраста, родившихся недоношенными. Автореф. дисс. ... к.м.н. Уфа 2011; 23. (Baykova L.F. Health and psychosocial status of preschool children born premature. Avtoref. diss. ... k.m.n. Ufa 2011; 23.)
15. *Белюсова М.В., Уткузова М.А., Прусаков В.Ф. и др.* Влияние биологических и психосоциальных факторов на психический онтогенез недоношенного ребенка. Вестн соврем клин мед 2013; 1: 6: 59–62. (Belousova M.V.,

- Utkuzova M.A., Prusakov V.F. et al. The influence of biological and psychosocial factors on mental ontogenesis of a premature infant. *Vestn sovrem klin med* 2013; 1: 6: 59–62.)
16. *Бомбарди́рова Е.П., Маслова О.И., Моисеева Т.Ю.* Психосоматические, соматические и социальные аспекты дошкольного периода недоношенных детей. Мат. VIII съезда педиатров России: Современные проблемы педиатрии. М, 1998; 93. (Bombardirova E.P., Maslova O.I., Moiseeva T.Y. Psychosomatic, somatic and social aspects of preschool life period in children born premature. VIII Russian pediatricians' Congress proceedings: Acute pediatric problems. Moscow 1998; 93.)
 17. *Goldberg S., Di Vito B.* Parenting children born preterm. In M. Bornstein (Ed.). *Handbook of parenting*. Vol. 1. Mahwah N.J.: Erlbaum, 2002; 209–231.
 18. *Wen S.W., Smith G., Yang Q. et al.* Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonat Med* 2004; 9: 6: 429–435.
 19. *Verkerk G., Jeukens-Visser M., Houtzager B. et al.* The infant behavioral assessment and intervention program in very low birth weight infants: outcome on executive functioning, behaviour and cognition at preschool age. *Early Hum Dev* 2012; 88: 8: 699–705.
 20. *Schappin R., Wijnroks L., UnikenVenema M. et al.* Primary Care Triple P for parents of NICU graduates with behavioral problems: a randomized, clinical trial using observations of parent-child interaction. *BMC Pediatr* 2014; 14: 305.
 21. *Федорова Л.А., Пулин А.М., Цыбулькин Э.К.* Программа, направленная на улучшение качества жизни недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Мат. 5-го Международного украинско-баварского симпозиума «Медико-социальная реабилитация детей с органическими поражениями нервной системы». Кие 2001; 197–200. (Fedorova L.A., Pulin A.M., Tsybul'kin E.K. Quality of life Improvement program in preterm VLBW/ELBW children. The 5th International Ukraine-Bavarian conference "Medicosocial rehabilitation of children affected by organic CNS lesions" proceeding." Kiev 2001; 197–200.)
 22. *Sullivan M.C., Miller R.J., Msall M.E.* 17-year outcome of preterm infants with diverse neonatal morbidities: part 2, impact on activities and participation. *J Spec Pediatr Nurs* 2012; 17: 4: 275–87.
 23. *Сафина А.И., Лутфуллин И.Я., Рыбкина Н.Л.* Последующее наблюдение недоношенных в Клинике развития университета Эмори (США). *Вестн соврем клин мед* 2013; 1: 6: 86–90. (Safina A.I., Lutfullin I.Y., Rybkina N.L. Follow-up of premature in progress clinic Emory University (USA). *Vestn sovrem klin med* 2013; 1: 6: 86–90.)
 24. *Forcada-Guex M., Pierrehumbert B., Borghini A. et al.* Early dyadic patterns of mother-infant interactions and outcomes of prematurity at 18 months. *Pediatrics* 2006; 118: 1: e107–114.
 25. *Field T.* Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: A review. *Infant Behav Dev* 2010; 33: 1–6.
 26. *Коротаева Н.В.* Мониторинг развития детей, реконвалесцентов реанимации новорожденных. Автореф. дисс. ... к.м.н. Воронеж, 2008; 28. (Korotaeva N.V. Child development monitoring in NICU survivors. Avtoref. diss. ... k.m.n. Voronej 2008; 28.)
 27. *Fjortoft T., Grunewaldt K.H., Lohaugen G.C. et al.* Adaptive behavior in 10–11 year old children born preterm with a very low birth weight (VLBW). *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 2: 162–169.
 28. *Oliveira G.E., Magalhães L.C., Salmela L.F.* Relationship between very low birth weight, environmental factors, and motor and cognitive development of children of 5 and 6 years old. *Rev Bras Fisioter* 2011; 15: 2: 138–145.
 29. *Keshishian E., Sakharova E., Ziborova M.* Follow-up service for high-risk neonates in Russian Federation. 3rd International Congress of UENPS 2012. Porto, Portugal 2012; O88.
 30. *Keshishian E., Sakharova E., Alyamovskaya G. et al.* Follow-up service of premature infants with very low birth weight in Russian Federation. 6th Europaediatrics (The RCPCH Annual Conference) 2013. Glasgow, UK, 2013; 053.
 31. *Потапова М.В., Сафина А.И., Малова А.А. и др.* Этапность оказания медицинской помощи недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела в условиях городской детской больницы. *Вестн соврем клин мед* 2013; 6: 1: 95–97. (Potapova M.V., Safina A.I., Malova A.A. et al. Phasing of medical care to preterm infants with extremely low and very low birth weight in an urban children's hospitals. *Vestn sovrem klin med* 2013; 6: 1: 95–97.)
 32. *Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Иванова Е.Л. и др.* Тактика ведения глубоконедоношенных детей в амбулаторно-поликлинической сети. Лекция для врачей. М, 2007; 109. (Saharova E.S., Keshishian E.S., Ivanova E.L. et al. Management of very preterm children follow-up in the out-patient and polyclinic network. Lecture for doctors. М 2007; 109.)
 33. *Алямовская Г.А.* Нарушения физического развития и возможности их коррекции у глубоконедоношенных детей с признаками энергодифицита на фоне вторичной карнитиновой недостаточности. *Consillium Medicum Peditria* 2013; 4: 5–11. (Alyamovskaya G.A. Growth disorders and ways of correction in very preterm infants with signs of energetic deficiency associated with secondary carnitine insufficiency. *Consillium Medicum Peditria* 2013; 4: 5–11.)

Поступила 26.01.16

Кардиомиопатии при врожденных нарушениях метаболизма у детей

И.В. Леонтьева, Е.А. Николаева

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

Cardiomyopathies in children with inborn errors of metabolism

I.V. Leontyeva, E.A. Nikolaeva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Представлен анализ литературы последних лет, посвященной кардиомиопатиям, развивающимся при наследственных дефектах обмена веществ. Рассмотрены кардиомиопатии как тяжелое проявление первичного дефицита карнитина, дефектов транспорта и β -окисления жирных кислот, органических ацидемий, лизосомных болезней (в том числе болезни Помпе, болезни Данона и др.). Обращено внимание на критерии диагностики указанных заболеваний и возможности лечения.

Ключевые слова: дети, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, наследственные дефекты обмена веществ, карнитин, жирные кислоты, лизосомные болезни, диагностика.

The paper analyzes the recent literature on cardiomyopathies developing in inborn errors of metabolism. It considers cardiomyopathies as a severe manifestation of primary carnitine deficiency, fatty acid transport and β -oxidation defects, organic acidemias, and lysosomal diseases (including Pompe disease, Danon disease, etc.). Attention is given to diagnostic criteria for the above diseases and to the possibilities of treatment.

Key words: children, cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, inborn errors of metabolism, carnitine, fatty acids, lysosomal diseases, diagnosis.

Кардиомиопатии — гетерогенная группа заболеваний сердца, характеризующихся структурной перестройкой миокарда, непрерывно прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Кардиомиопатии являются одной из наиболее частых причин смерти (в том числе внезапной) в детском возрасте. Согласно современным классификациям выделяют дилатационную, гипертрофическую, рестриктивную кардиомиопатию, синдром некомпактного миокарда, аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка и неклассифицируемые формы, подразделяя их на генетические и негенетические [1, 2]. Распространенность кардиомиопатий относительно невелика — ежегодно выявляется 1,13 случая на 100 000 населения, однако высокая смертность требует улучшения диагностики и лечения этой патологии [3]. Так, выживаемость за пятилетний период составляет при дилатационной кардиомиопатии 54%, [4], гипертрофической кардиомиопатии — 90% [5], рестриктивной кардиомиопатии — 70% [6]. Высока частота внезапной сердечной смерти: по данным национального австралийского проспективного

15-летнего исследования она составляет 5% при дилатационной кардиомиопатии, 6% — при гипертрофической, 12% — при рестриктивной [7].

В большинстве случаев диагностика кардиомиопатии основывается на клинических симптомах и результатах функционального обследования, в первую очередь эхокардиографии. При этом истинная этиология заболевания часто не устанавливается [3, 8]. Например, по данным наиболее крупного регистра кардиомиопатий у детей США и Канады, лишь в 33% случаев определены основные причины заболевания [9]. Вместе с тем у детей гораздо чаще по сравнению со взрослыми причиной кардиомиопатий являются генетически детерминированные метаболические дефекты. Так, если в более ранних исследованиях было показано, что врожденные нарушения обмена веществ служат причиной кардиомиопатий в 5% случаев [3], то в настоящее время установлено, что нарушения метаболизма значительно чаще вызывают развитие этого заболевания — в 26 и 16% случаев соответственно гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии имеют метаболическую природу [10].

Врожденные нарушения метаболизма, вызывающие кардиомиопатию, классифицируются на основании двух главных принципов. Первый принцип базируется на характеристике нарушений обмена веществ: нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот, жирных кислот, дефекты транспорта карнитина, обмена гликопротеинов, гликогена, дефекты гликозилирования. Второй принцип классификации основан на изменении оргanelл

© Леонтьева И.В., Николаева Е.А., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:17–27

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

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., и.о. рук.отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же института

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

клетки: выделяют лизосомальные болезни накопления, митохондриальные и пероксисомные заболевания [8–11]. Наиболее часто встречаются нарушения окисления жирных кислот, органические ацидурии, болезни накопления, в то время как врожденные дефекты гликозилирования и митохондриальные болезни реже диагностируются у детей первых лет жизни с кардиомиопатиями [8, 10, 12, 13].

По данным регистра, структура метаболических причин дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии несколько различается [14]. При гипертрофической форме наиболее частым вариантом врожденных нарушений метаболизма являются гликогенозы, на них приходится около 40% случаев, в 20% случаев диагностируют нарушения транспорта карнитина, или дефекты окисления жирных кислот, или нарушения окислительного фосфорилирования (митохондриальные болезни). При дилатационной кардиомиопатии врожденные нарушения обмена веществ представлены нарушениями окислительного фосфорилирования в 40% случаев, дефектами транспорта карнитина или нарушениями окисления жирных кислот — также в 40% [4]. При смешанном типе кардиомиопатии преобладают (более 60%) нарушения окислительного фосфорилирования [3].

Определение этиологии кардиомиопатии на первом году жизни больного ребенка имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии и своевременного медико-генетического консультирования. Ранняя диагностика и назначение специфического лечения позволяют корректировать метаболические расстройства, улучшить прогноз течения заболевания и профилактировать развитие ряда серьезных осложнений [3, 8, 10]. Следует подчеркнуть, что в случае поздней диагностики кардиомиопатий, имеющих метаболическую этиологию, прогноз резко ухудшается. Так, прогноз течения гипертрофической кардиомиопатии значительно хуже при метаболической природе болезни, смертность в этой группе пациентов за двухлетний период наблюдения достигает 57% по сравнению с 2% при первичных формах кардиомиопатии, возникающих в результате мутаций генов саркомерного комплекса [5].

Очень важной проблемой является выделение клинических и лабораторных признаков, называемых в англоязычной литературе «red flag», которые позволяют предположить метаболический генез кардиомиопатий. Основные симптомы суммированы в таблице.

Значение данных анамнеза в диагностике метаболических кардиомиопатий

Особенностью ряда метаболических кардиомиопатий, связанных с нарушением клеточной энергетики или накоплением токсичных метаболитов, является острое возникновение сердечной недостаточности, вызванное метаболической декомпенсацией

на фоне энергетического стресса. В качестве энергетического стресса могут рассматриваться интеркуррентные инфекции, оперативные вмешательства, голодание, чрезмерная физическая активность.

Следует учитывать, что связь сердечной декомпенсации с перенесенной инфекцией является причиной диагностических ошибок и неоправданной постановки диагноза миокардита. В этих случаях правильной диагностике помогают изменения в лабораторных показателях: маркеры нарушений функций печени (повышение уровня трансаминаз, билирубина), гипогликемия, метаболический ацидоз, гипераммониемия, органическая ацидурия, гиперлактат- или гиперпируватацидемия. Большое значение имеет выявление у матери во время беременности, например, таких симптомов, как жировая дистрофия печени, гемолиз, повышение активности трансаминаз, тромбоцитопения (HELLP-синдром).

Следует учитывать, что многие наследственные болезни обмена веществ не включены в программу массового неонатального скрининга. Поэтому эпизоды рвоты, вялости, сонливости, гипогликемии и метаболической декомпенсации, недостаточная прибавка масса тела у детей раннего возраста являются важными симптомами возможных врожденных дефектов метаболизма. Полиорганные нарушения, задержка развития, низкий мышечный тонус, грубые черты лица, увеличенный язык, рецидивирующие интеркуррентные заболевания (отиты, ОРВИ), мышечные боли требуют исключения наследственных болезней обмена веществ.

Комбинация кардиомиопатии и обменных нарушений

Основными отклонениями в биохимических показателях у пациентов с метаболическими кардиомиопатиями, требующими уточнения их генеза, являются гипогликемия, снижение уровня свободного карнитина, накопление ацилкарнитинов, высокая экскреция дикарбоксильных жирных кислот, метаболический ацидоз.

Гипогликемия, как правило, возникает в результате неэффективного метаболизма жиров, при нарушении расщепления триглицеридов, утилизации жирных кислот, расстройствах глюконеогенеза — важный признак энергетической недостаточности. Уровень кетоновых тел (низкий или высокий) является важным диагностическим маркером для дальнейшего поиска этиологии этих нарушений. Для уточнения природы гипокетонемической гипогликемии необходимо определить уровень инсулина, карнитина и жирных кислот.

Гипогликемия при низком уровне кетонов в сочетании с низким уровнем инсулина указывает на нарушение расщепления триглицеридов на жирные кислоты и глицерол или дефекты превращения жирных кислот в кетоны в ходе окисления жирных

кислот. Данная ситуация характерна для нарушений метаболизма жирных кислот и/или низкого уровня карнитина. Для верификации диагноза большое значение имеет определение ацилкарнитинового профиля, дикарбоксильной ацидурии, уровня карнитина. Отсутствие повышения дикарбоксильных кислот указывает на нарушение транспорта жирных кислот через наружную мембрану митохондрий, что наблюдается при системном дефиците карнитина или на-

рушении переноса жирных кислот через мембрану митохондрий, например, при недостаточности карнитинпальмитоилтрансферазы II. При выявлении дикарбоксильной ацидурии наиболее вероятен дефект β -окисления жирных кислот.

Гипокетонемическая гипогликемия в комбинации с высокими значениями инсулина может встречаться при синдроме Беквита–Видемана, метаболическом синдроме, у детей матерей с сахарным диабетом.

Таблица. Основные клинические и биохимические признаки нарушений обмена веществ при метаболических кардиомиопатиях (по Вуерс в модификации) [8]

Заболевания	Биохимические нарушения	Клинические маркеры «red flag»
Митохондриальные	Повышение в плазме уровня лактата, аланина, пролина	Гипотония, задержка/регресс развития, полиорганные нарушения
Синдром Барта	Повышение в моче уровня 3-метил-глутаконовой кислоты, нейтропения	Гипотония, отставание в физическом развитии
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью	Гипогликемия, повышение уровня креатинкиназы и $C_{14:1}$ -ацилкарнитина	Печеночная дисфункция, метаболическая декомпенсация при интеркуррентных заболеваниях
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью	Гипогликемия, повышение в крови уровня C_{10} – C_{14} -ацилкарнитинов	Рвота, гипотония, судороги, вялость, сонливость, дыхательные расстройства
Дефицит трифункционального белка	Гипогликемия, ацидоз, повышение активности трансаминаз, снижение показателя свободного карнитина, повышение содержания $C_{18:1}$ OH, C_{14} , $C_{14:1}$, C_{16} OH ацилкарнитинов	Рвота, диарея, гипотония, судороги, расстройства дыхания, нарушение функции печени
Системный дефицит карнитина	Гипогликемия, анемия, повышение активности трансаминаз, резкое снижение показателя свободного и связанного карнитина	Вялость, сонливость, рвота, задержка роста, дисфункция печени
Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II	Гипогликемия, ацидоз, гипераммониемия, низкий уровень свободного карнитина, повышение C_{16} – C_{18} ацилкарнитинов	Черепно-лицевая дизморфия, судороги, гипотония, гепатомегалия, почечная недостаточность
Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)	Снижение активности кислой альфа-глюкозидазы	Мышечная гипотония, макроглоссия
Мукополисахаридоз I типа	Повышение экскреции гликозаминогликанов, снижение активности альфа-L-идуронидазы	Нарушение развития, черепно-лицевая дизморфия, низкорослость, тугоподвижность суставов, гепато- и спленомегалия, нарушение зрения и слуха
Мукополисахаридоз II типа	Повышение экскреции гликозаминогликанов, снижение активности идуронатсульфатазы	Черепно-лицевая дизморфия, низкорослость, тугоподвижность суставов, гепато- и спленомегалия
Пропионовая ацидурия	Метаболический ацидоз, гипераммониемия, экскреция 3-гидроксипропионата, метилцитрата, тиглилглицина, пропионилглицина, повышение уровня C_3 ацилкарнитина в крови	Мышечная гипотония, рвота, вялость, сонливость
Малоновая ацидурия	Гипогликемия, ацидоз, кетоз, повышение уровня C_3 -DC карнитина в крови, высокая экскреция малоновой кислоты	Гипотония, задержка/регресс развития, рвота, судороги
Врожденные нарушения гликозилирования	Тромбоцитоз, анемия, коагулопатия, гипогликемия, аномальный спектр трансферринов	Гипотония, задержка развития, черепно-лицевые дизморфии, пороки развития, кровоизлияние в мозг, гепато- и спленомегалия

Комбинация гипогликемии с умеренным или высоким уровнем кетонов требует определения органических кислот в моче, лактата и пирувата в плазме. Высокая почечная экскреция характерных органических кислот наблюдается при пропионовой ацидемии, метилмалоновой ацидемии и других заболеваниях из группы наследственных дефектов обмена органических кислот. Повышение уровня лактата и пирувата в комбинации с метаболическим ацидозом может указывать на митохондриальное заболевание. Гипогликемия также наблюдается у пациентов с гликогенозами.

Нарушения карнитинового обмена и/или врожденные нарушения обмена жирных кислот

Эти дефекты обмена веществ являются наиболее частой причиной развития метаболических кардиомиопатий [4, 14] и не менее 5% случаев внезапной детской смерти [15]. Нарушения метаболизма жирных кислот могут возникать вследствие системного дефицита карнитина, недостаточности ферментов, обеспечивающих перенос соединений карнитина через мембрану митохондрий, а также при дефектах митохондриального β -окисления жирных кислот [16].

Дефицит карнитина диагностируют, если концентрация свободного карнитина в плазме менее 20 мкмоль/л, а содержание в тканях менее 20% от нормы. Выделяют первичный дефицит карнитина и вторичный дефицит, который развивается на фоне других врожденных нарушений метаболизма, сопровождающихся повышенной утилизацией карнитина (органические ацидемии, дефекты окисления жирных кислот, нарушения окислительного фосфорилирования). Снижение уровня карнитина также возможно при ряде соматических заболеваний и патологических состояний [16, 17].

Первичный дефицит карнитина может проявляться в двух формах: системной [18, 19] и мышечной [17–19]. Системный дефицит карнитина обусловлен мутацией гена *SLC22A5*, локализованного на длинном плече хромосомы 5 (5q319). Продуктом гена является белок *OCTN2*, переносящий карнитин. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, возраст появления начальных признаков варьирует от 1 мес до 7 лет (в среднем 2 года). У гетерозиготных носителей гена *SLC22A5* может наблюдаться кардиомиопатия, формирующаяся не ранее подросткового возраста [19, 20].

При раннем дебюте заболевания первыми признаками служат отказ от кормления, раздражительность, низкая прибавка массы, отставание в физическом и психомоторном развитии. Приступообразно возникают гипогликемически-гипокетотические кризы, что проявляется острой энцефалопатией (вялость, сонливость либо повышенная возбудимость и раздражительность), повторной рвотой, нарастающей общей слабостью, тахикардией. В дальнейшем раз-

виваются гепатомегалия, стеатоз печени, нарушения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея), миопатический синдром (мышечная слабость, гипотония). Тяжесть заболевания варьирует от легких до крайне тяжелых вариантов.

Дилатационная кардиомиопатия развивается в 30–40% случаев системного дефицита карнитина уже в возрасте 3–5 мес [20–22]. Границы сердца резко расширены, тоны глухие, ритм галопа, систолический шум относительной недостаточности митрального и трикуспидального клапанов, реже диастолический шум, акцент II тона над легочной артерией, тахипноэ. Рано развивается и быстро прогрессирует сердечная недостаточность: нарастают тахикардия, одышка, гепатомегалия, появляются застойные хрипы в легких, возникают отеки, возможно развитие асцита, накопление жидкости в перикарде и плевральных полостях, в 20% случаев возникают тромбоэмболические осложнения [22]. Традиционное медикаментозное лечение сердечной недостаточности малоэффективно. Часто возникают нарушения сердечного ритма; на фоне гипогликемических кризов в 10–20% случаев возможна выраженная транзиторная брадикардия, вплоть до асистолии, что ведет к внезапной смерти ребенка [16].

На ЭКГ определяется высокий вольтаж комплексов *QRS* за счет компенсаторной гипертрофии субэпикардиальных слоев миокарда, выраженные ишемические изменения. Специфичным признаком карнитиновой кардиомиопатии являются «гигантские» зубцы *T*, превышающие по величине зубец *R* желудочкового комплекса. Рентгенологически определяется кардиомегалия преимущественно за счет увеличения левого желудочка и левого предсердия. Эхокардиография выявляет резкое снижение систолической функции, значительную дилатацию левого желудочка и левого предсердия, уплотнение эхосигнала от эндокарда [19, 22].

Лабораторные признаки системного дефицита карнитина: низкий уровень карнитина в тканях (печени, мышцах); гипогликемия без кетоза; повышение активности трансаминаз, уровня аммиака в плазме; гипохромная анемия. Уровень свободного карнитина в крови резко снижен — менее 5–10 мкмоль/л, содержание суммарных ацилкарнитинов менее 5 мкмоль/л. В лейкоцитах и фибробластах снижен захват карнитина (около 3% от нормы). Отсутствие накопления ацилкарнитинов в крови, нормальное содержание дикарбоксильных кислот в моче служат критериями, позволяющими исключить дефекты β -окисления жирных кислот [17, 19, 21].

В редких случаях системный дефицит карнитина может протекать относительно благоприятно и проявляться только умеренной задержкой физического развития, частыми интеркуррентными заболеваниями, транзиторными изменениями сердца в виде расширения полостей и снижения сократительной способности миокарда, что затрудняет своевременную диа-

гностику. Нами ранее описано наблюдение ребенка 5 лет с системным дефицитом карнитина, заболевание которого длительно протекало под маской миокардита [23, 24]. Поражение сердца в виде комбинации гипертрофии и дилатации левого желудочка, снижения систолической функции с признаками сердечной недостаточности манифестировало на фоне перенесенного бронхита. Диагноз ребенку был установлен на основании резкого снижения уровня свободного карнитина (2,9 мкмоль/л при норме 20–60 мкмоль/л) и суммарного количества ацилкарнитинов (2,7 мкмоль/л при норме более 5 мкмоль/л) и подтвержден выявлением мутации гена *SLC22A5* в гомозиготном состоянии (делеция экзонов 8–10). Назначение L-карнитина (элькар в дозе 70–100 мг/кг в сутки) способствовало нормализации показателей физического развития и устранению изменений со стороны сердца.

Алгоритм диагностики нарушений обмена карнитина и жирных кислот представлен на рисунке.

Дефекты трансмембранного транспорта жирных кислот — подгруппа заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов (карнитинпальмитоилтрансферазы I и II, карнитинацилкарнитинтранслоказа), осуществляющих перенос соединений карнитина с ацильными остатками жирных кислот (ацилкарнитинов) в митохондрии. Дефицит указанных ферментов резко нарушает участие жирных кислот в энергетическом метаболизме, происходящем в матриксе митохондрий [16, 19, 21].

Дефекты мембранного транспорта жирных кислот наследуются аутосомно-рецессивно и характеризуются сходными клиническими проявлениями:

гипотония, вялость, сонливость, судороги, дыхательные расстройства, нарушение стула, Рейе-подобный синдром, гипокетотическая гипогликемия, ацидоз, повышение активности трансаминаз и креатинкиназы, иногда гипераммониемия. При дефиците карнитинпальмитоилтрансферазы II часто страдают почки (поликистоз, дисплазия почечной паренхимы, гидронефроз, тубулярные расстройства).

Поражение сердца проявляется с рождения в виде гипертрофии левого желудочка или бивентрикулярной гипертрофии, реже возможно развитие дилатационной кардиомиопатии с низкой сократительной способностью миокарда. Часто регистрируются нарушения ритма сердца, возникновение желудочковой тахикардии может приводить к внезапной сердечной смерти. [16]. К сожалению, указанные заболевания обычно диагностируются слишком поздно, что приводит к драматическим последствиям, часто с развитием летального исхода. В редких случаях при поздней манифестации заболевания протекают более благоприятно; основные проявления: боли в мышцах, обычно сопровождающиеся миоглобинурией, изменения со стороны сердца минимальны.

При дефиците карнитинпальмитоилтрансферазы I уровень свободного карнитина в крови может быть повышен, снижены показатели C_{16} - и C_{18} - ацилкарнитинов. Для двух других форм характерно снижение уровня свободного карнитина и накопление C_{16} - и C_{18} - ацилкарнитинов [22–29].

Дефекты окисления жирных кислот. Данная подгруппа включает несколько форм аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний, обусловленных

Алгоритм диагностики нарушения метаболизма жирных кислот

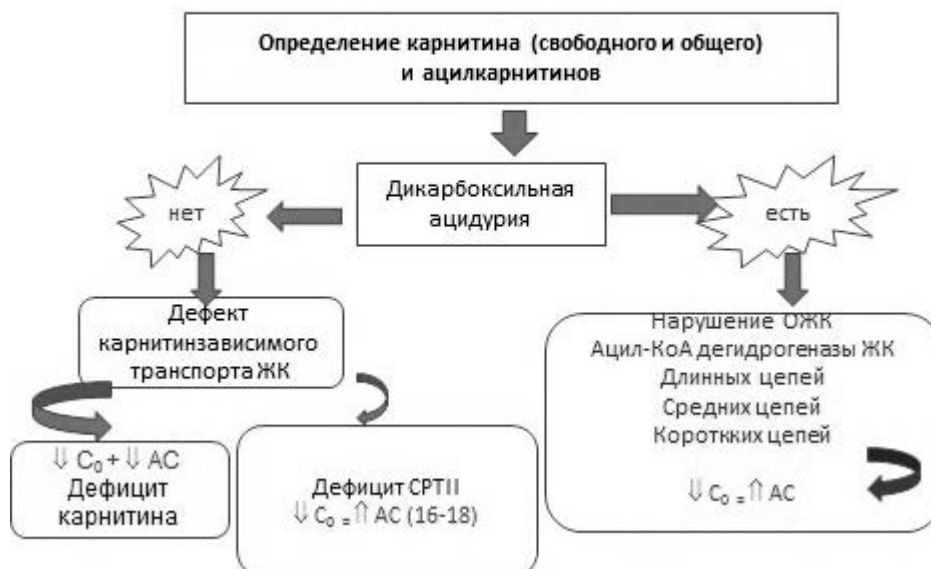


Рисунок. Алгоритм диагностики нарушений обмена карнитина и жирных кислот. (C_0 — свободный карнитин; AC — ацилкарнитины; ЖК — жирные кислоты; CPT II — карнитинпальмитоилтрансфераза).

дефектами ферментов, принимающих участие в митохондриальном β -окислении: ацил-КоА дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной цепью, трифункциональный белок, ацил-КоА дегидрогеназа жирных кислот со средней длиной цепи, ацил-КоА дегидрогеназа жирных кислот с короткой цепью и др. В результате β -окисления происходит укорочение углеродной цепи ацильного остатка с образованием ацетил-КоА как конечного продукта. Последний вступает в цикл Кребса и служит источником синтеза кетоновых тел [21, 29].

Заболевания характеризуются приступообразным течением, обусловленным гипогликемическими кризами, и мультисистемным поражением — в патологический процесс вовлекаются нервная и мышечная системы, сердце, печень. При дефиците трифункционального белка наблюдается пигментный ретинит. Основные проявления: повторная рвота, судороги, миопатический синдром, гепатомегалия. Клинически выделяют ранние (неонатальный, детский) и поздний варианты болезней.

Для рано манифестирующего дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью характерно формирование гипертрофической кардиомиопатии в сочетании со сниженной сократительной способностью и нарушениями сердечного ритма. Во время гипогликемической комы возможно развитие асистолии и внезапной смерти [30]. При дефиците ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи характер поражения сердца аналогичен таковому при карнитиновой кардиомиопатии. Часто возникают тяжелые расстройства сердечного ритма, остановка синусового узла, желудочковая тахикардия (по типу приступов *torsades de pointes*). Указанные нарушения являются причиной внезапной смерти детей раннего возраста в 1–3% случаев [26, 30, 31]. При дефиците ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой длиной углеродной цепи поражение сердца характеризуется дилатационной кардиомиопатией, осложненной тяжелой сердечной недостаточностью.

Лабораторные признаки заболеваний указанной подгруппы: гипогликемия при отсутствии кетоза (редко может отмечаться умеренная кетонурия), метаболический ацидоз, гипераммониемия, повышение уровня трансаминаз, креатинкиназы, дикарбоксильная ацидурия, повышение содержания лактата в крови, низкий уровень свободного карнитина. Диагностическим маркером служит накопление специфических ацилкарнитинатов (см. таблицу) [29, 32].

Таким образом, алгоритм диагностики метаболических кардиомиопатий на фоне нарушений обмена карнитина и митохондриального окисления жирных кислот базируется на сочетании характерных клинических кардиальных и экстракардиальных симптомов и лабораторных данных. Обследованию на дефекты транспорта и окисления жирных кислот подлежат дети раннего возраста с кардиомиопатиями, наруше-

нием ритма сердца, с повторной рвотой, поражением ЦНС (мышечная гипотония, вялость, сонливость, летаргия) и увеличением размеров печени.

Кардиальными критериями диагностики метаболических кардиомиопатий на фоне нарушений метаболизма карнитина и окисления жирных кислот являются:

- дилатация полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда;
- симметричная гипертрофия миокарда;
- сочетание гипертрофии и дилатации миокарда;
- рефрактерность к стандартной терапии сердечной недостаточности;
- нарушения сердечного ритма (желудочковая тахикардия), нарушения проведения (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады);
- гигантские T-зубцы на электрокардиограмме;
- случаи внезапной сердечной смерти в семье (аритмогенной).

Экстракардиальными критериями диагностики метаболических кардиомиопатий, возникающих на фоне нарушений обмена жирных кислот, являются: ранний дебют заболевания, полиорганность поражения, приступообразное течение, повторные рвоты (часто на фоне гипогликемии), мышечная гипотония, изменения ЦНС (энцефалопатия, судороги, задержка психического и моторного развития, вялость, сонливость, летаргия), задержка физического развития, изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, боли в животе, гепатомегалия, стеатоз печени, нарушения стула) и почек (тубулопатия, поликистоз, почечная недостаточность), лицевая дизморфия.

Лабораторными критериями, позволяющими предположить нарушение обмена жирных кислот как причины развития кардиомиопатии, принято считать:

- гипогликемию без кетоза;
- метаболический ацидоз;
- гиперлактат- и гиперпируватацидемию;
- повышение активности креатинфосфокиназы и трансаминаз.

Для уточнения причины нарушений обмена карнитина наиболее важно определение уровня общего, свободного карнитина и ацилкарнитинатов в комбинации с оценкой наличия или отсутствия дикарбоксильной ацидурии. При отсутствии дикарбоксильной ацидурии необходимо исключить системный дефицит карнитина или дефект карнитинзависимого транспорта жирных кислот. Для верификации диагноза требуется проведение молекулярно-генетической диагностики.

Поражение сердца при лизосомных болезнях накопления

Лизосомные болезни накопления относятся к редким врожденным нарушениям метаболизма, при которых дефектные ферменты локализованы в лизосомах.

Патология встречается с частотой 1:1500–7000 живорожденных новорожденных [33]. Существует более 50 различных лизосомных болезней накопления, основными из которых являются мукополисахаридозы, ганглиозидозы, гликофинголипидозы, гликопротеинозы, муколипидозы, лейкодистрофии и болезни накопления липидов. Первые признаки заболеваний в большинстве случаев выявляются в периоде новорожденности или раннем возрасте [34]. Поражение сердца по типу кардиомиопатии вследствие накопления продуктов метаболизма в миокарде характерно для многих болезней накопления [35, 36].

Поражение сердца при гликогенозах. Гликогенозы — наиболее частая метаболическая причина гипертрофической кардиомиопатии. *Болезнь Помпе (гликогеноз II типа)* — возникает при наследственном дефиците фермента — кислой альфа-1,4-глюкозидазы (кислой мальтазы), который осуществляет гидролиз гликогена и других олигосахаридов до свободной глюкозы. Данные аутопсии больных выявляют диффузную вакуолизацию миокарда с накоплением гликогена, в том числе и в области проводящей системы сердца. Кроме того, депозиты гликогена откладываются в гладкомышечных клетках, эндотелии, а также в скелетных мышцах и печени.

В зависимости от времени появления симптоматики выделяют инфантильную, юношескую и взрослую формы болезни. Ведущими экстракардиальными проявлениями при инфантильной форме являются генерализованная мышечная гипотония, снижение глубоких сухожильных рефлексов, затруднение дыхания, гепатомегалия, макроглоссия [36–38]. Поражение сердца может развиваться еще во внутриутробном периоде, что нередко ведет к внутриутробной смерти плода из-за тяжелой сердечной недостаточности (водянка плода). Обычно при инфантильной форме кардиомиопатия манифестирует в возрасте 2–7 мес, реже у новорожденных, отмечается резкое увеличение размера сердца, в 20% случаев наблюдается выраженный фиброэластоз эндокарда. Заболевание характеризуется крайне тяжелым течением с явлениями застойной сердечной недостаточности и часто заканчивается смертью уже на первом году жизни [37–39]. Характерна гипертрофическая кардиомиопатия, чаще симметричная концентрическая, реже — асимметричная с преимущественной гипертрофией межжелудочковой перегородки, может сопровождаться обструкцией выходных трактов желудочков (чаще левого) [36]. По данным магнитно-резонансной томографии сердца определяются участки неомогенной плотности миокарда.

На ЭКГ характерна гипертрофия правого предсердия, левожелудочковая или бивентрикулярная гипертрофия миокарда, узкие и глубокие зубцы Q в отведениях II, III, aVF, V₄–V₆, высокий вольтаж комплексов QRS. Почти всегда имеются нарушения реполяризации в виде депрессии, реже подъема сегмента ST и симметричной инверсии зубца T,

преимущественно в I, II и левых грудных отведениях. Возможны нарушения сердечного ритма и проводимости. Укорочение интервала P–R (до 0,04–0,08) предрасполагает к суправентрикулярной тахикардии. Могут обнаруживаться признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости [36, 37]. В ряде случаев начало болезни у новорожденных может проявиться патологической брадикардией [40] или суправентрикулярной тахикардией [41]. Смерть больных наступает из-за сердечной декомпенсации или внезапно [36, 37, 42].

При юношеской форме кардиомиопатии может явиться случайной находкой при обследовании по поводу мышечной слабости, нарушений походки и координации движений [43], а хроническая сердечная недостаточность длительное время носит латентный характер [44], может наблюдаться синдром WPW и атриовентрикулярная блокада I–II степени [45]. Развитие вакуольной дегенерации артериальных сосудов является причиной субарахноидального кровоизлияния [46].

Лабораторные критерии: значительное повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение активности кислой альфа-глюкозидазы в крови (в том числе в сухих пятнах крови). При морфологическом исследовании биоптата скелетной мышцы выявляется вакуолизация миоцитов, повышенное содержание гликогена, отсутствие или чрезвычайно низкая активность кислой альфа-глюкозидазы; при электронной микроскопии определяется перегрузка гликогеном лизосом и цитоплазмы. Сообщается о положительных результатах лечения болезни Помпе путем применения ферментозамещающей терапии (препарат Майозайм) [47].

Гликоген-ассоциированная кардиомиопатия, или изолированный гликогеноз сердца возникает при мутации гена PRKAG2 (γ2-субъединица аденозинмонофосфатактивирующей протеинкиназы), расположенного на длинном плече хромосомы 7. При этом гликоген откладывается преимущественно в миокарде [48]. Гипертрофическая кардиомиопатия по фенотипическим проявлениям сходна с первичными формами кардиомиопатии, возникающими в результате мутаций генов саркомерного комплекса.

Болезнь Данона относится к гликогенозу IIb типа, возникает вследствие мутации гена лизосома-ассоциированного мембранного протеина (LAMP2). Заболевание наследуется доминантно, сцеплено с хромосомой X [49, 50]. Дефекты гена приводят к нарушению функции лизосомальной мембраны, следствием чего является нарушение структурной целостности лизосом, а также нарушение транспорта продуктов деградации лизосомального содержимого в цитоплазму. В кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры накапливаются вакуоли, содержащие продукты деградации содержимого лизосом, в том числе большое количество гликогена [51]. Клинические проявления характерны

зуются типичной триадой: кардиомиопатия (основное клиническое проявление), скелетная миопатия и отставание в умственном развитии [52, 53]. По клиническим проявлениям кардиомиопатия при болезни Данона практически не отличается от тяжелой формы первичной гипертрофической кардиомиопатии, возникающей на фоне мутации генов белков саркомерного комплекса. Характерна концентрическая экстремально выраженная гипертрофия левого желудочка (толщина стенок достигает 50 мм) в сочетании с тяжелой систолической дисфункцией [54, 55]. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогностическим течением с высокой вероятностью внезапной смерти или прогрессирования сердечной недостаточности [52, 56, 57]. У большинства пациентов регистрируется синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, являющийся субстратом для возникновения нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий. Синкопальные состояния носят аритмогенный характер. Описаны случаи внезапной сердечной смерти, связанные с возникновением жизнеугрожающих аритмий на фоне электрофизиологических аномалий [56]. Нами ранее было представлено клиническое наблюдение двух sibсов с болезнью Данона [58]. Клиническая картина имела большое фенотипическое сходство с первичными формами гипертрофической кардиомиопатии, в связи с чем правильная этиология заболевания долгое время оставалась не распознанной. Диагноз был поставлен на основании семейного характера кардиомиопатии (у матери неуточненная форма, у трех ее сыновей — гипертрофическая кардиомиопатия), комбинации экстракардиальных (отставание в умственном развитии), кардиальных (экстремальная диффузная симметричная гипертрофия левого желудочка) и лабораторных маркеров (повышение уровня трансаминаз, креатинфосфокиназы). У двух sibсов с одинаковой мутацией гена *LAMP2* отмечено разное клиническое течение болезни. В первом случае диагностирована более тяжелая кардиомиопатия с экстремальной выраженностью гипертрофии миокарда, электрической нестабильностью миокарда, а также отставание в умственном развитии. Во втором случае заболевание на первом этапе протекало более благоприятно, однако динамическое наблюдение в течение 2 лет также выявило отрицательную динамику в виде резкого нарастания гипертрофии и появления жизнеугрожающих нарушений ритма. Болезнь Данона должна быть заподозрена и верифицирована данными генетического анализа при сочетании диффузной симметричной гипертрофии левого желудочка и синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта с экстракардиальными симптомами и лабораторными маркерами.

Гликогеноз III типа (болезнь Форбса, или болезнь Кори). Заболевание проявляется в возрасте 7–16 мес гепатомегалией, гипогликемией и задержкой развития, клинически не отличается от гликогеноза I

типа, затем в клинической картине начинают доминировать миопатические признаки (мышечная гипотония, слабость дистальной мускулатуры, мышечные атрофии). Характерны повторные респираторные инфекции, склонность к ожирению. Могут определяться ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, гиперлипидемия, увеличение уровня трансаминаз в крови, гипогликемические кризы. Поражение сердца наблюдается более чем у 60% пациентов. Гипертрофическая кардиомиопатия обычно носит симметричный, концентрический необструктивный характер, реже наблюдаются обструктивные формы [59, 60]. Кардиомиопатия в детском возрасте протекает субклинически, прогрессируя с возрастом, сердечная декомпенсация по застойному типу может манифестировать с 13–15 лет [59]. Магнитно-резонансная томография выявляет распространенный миокардиальный фиброз. Рентгенологически определяется умеренное увеличение тени сердца. На ЭКГ обнаруживают характерные признаки гипертрофии левого желудочка, нарушение процесса реполяризации, незначительное укорочение интервала *P–R* [61], возможны эпизоды желудочковой тахикардии [62].

У большинства больных определяется гипогликемия, гиперлипидемия, увеличение уровня трансаминаз, креатининкиназы. Степень биохимических изменений достоверно коррелирует с тяжестью кардиомиопатии [63]. В биоптатах мышц и печени обнаруживается перегрузка клеток гликогеном, снижение уровня амило-1,6-глюкозидазы при нормальном содержании кислой мальтазы, вторичное снижение активности таких ферментов, как глюкозо-6-фосфатаза или фосфоорилаза.

Болезнь Фабри обусловлена накоплением в тканях сфинголипидов галактозилцерамида вследствие генетически детерминированного дефицита лизосомального фермента альфа-галактозидазы А. Начальными проявлениями заболевания обычно являются парестезии (болезненность и жжение) в руках и ногах. Характерны кожные проявления по типу ангиокератом на ягодицах, в области пупка, паховой области, на губах и пальцах рук, помутнение роговицы, у 1/3 детей наблюдается суставной синдром. Первым признаком поражения почек является протеинурия, симптоматическая артериальная гипертензия, быстро развивается почечная недостаточность.

Поражение сердца характеризуется необструктивной симметричной формой гипертрофической кардиомиопатии [64, 65]. Реже встречается обструктивная форма с невысоким градиентом левожелудочковой обструкции. На ранних стадиях преобладает диастолическая дисфункция, в дальнейшем часто возникает снижение систолической функции, левожелудочковая недостаточность [66]. Возможна гипертрофия правого желудочка с развитием систолической и диастолической дисфункции [67]. Аккумуляция гликофинголипидов в гладких мышечных

клетках и эндотелии сосудистой стенки приводит к значительному снижению коронарного кровотока и миокардиального резерва [68]. Нарушения ритма и проводимости проявляются различными вариантами гетеротопных аритмий. Часто возникает слабость синусового узла с брадикардией, мерцанием-трепетанием предсердий; при поражении атриовентрикулярного соединения развивается поперечная атриовентрикулярная блокада [69]. Нарушения сердечного ритма и проводимости создают условия для синдрома внезапной смерти. Нарушение тромбоцитарного гомеостаза наряду с сосудистой дисрегуляцией способствуют раннему развитию атеросклеротического процесса, цереброваскулярным осложнениям.

Диагностика болезни Фабри основывается на определении активности альфа-галактозидазы А в лейкоцитах или культивированных кожных фибробластах. Своевременное назначение ферментозаместительной терапии (Реплагал, Фабразим) существенно улучшает систолическую и диастолическую функции левого желудочка и качество жизни больных [70, 71].

Мукополисахаридозы — группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением обмена кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов). Заболевания отличаются полиорганными проявлениями. Поражение сердца характеризуется сочетанием кардиомиопатии (чаще гипертрофической концентрической) с клапанными пороками (доминируют стенозы митрального и аортального клапанов) и выраженными нарушениями сердечного ритма и проводимости. Такое комбинированное поражение обусловлено отложением продуктов метаболизма не только в кардиомиоцитах, но и в эндокарде

(особенно в области клапанов) и проводящей системе сердца. Поражение сердца во многом определяет тяжесть течения и прогноз заболевания. Ранняя диагностика крайне важна, так как позволяет своевременно назначить ферментозаместительную терапию. Подробный анализ особенностей поражения сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозах разного типа представлен в публикации М.В. Довганя и соавт. (2013) [72].

В последнее время резко возрос интерес к **митохондриальным кардиомиопатиям**, что связано с новыми возможностями в диагностике и лечении этой патологии. Как правило, митохондриальные кардиомиопатии являются составной частью мультисистемного заболевания, реже наблюдается изолированное поражение сердца. Анализ данных, посвященных поражению сердца при митохондриальных болезнях, будет опубликован в следующей статье.

В заключение следует подчеркнуть, что кардиомиопатии нередко служат одним из тяжелых проявлений многих форм наследственных дефектов обмена веществ, зачастую определяя их исход. Ранняя диагностика этих заболеваний в большинстве случаев дает возможность назначения своевременной коррекции метаболических нарушений, что значительно улучшает прогноз кардиомиопатии и основного заболевания. При отсутствии эффективной терапии уточнение природы заболевания и установление правильного диагноза имеют решающее значение для эффективного медико-генетического консультирования семьи больного ребенка и дальнейшей пренатальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
2. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270–276.
3. Wilkinson J.D., Landy D.C., Colan S.D. et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 401–441.
4. Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D., Sleeper L.A. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296: 15: 1867–1876.
5. Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J.D. et al. Risk stratification at the time of diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Lancet* 2013; 382: 9908: 1889–1897.
6. Dipchand A.I., Nafel D.C., Feingold B. et al. Outcomes of children with cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1312–1321.
7. Bharucha T., Lee K.J., Daubeney P.E. et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 21: 2302–2301.
8. Byers S.L., Ficicioglu C. Infant with cardiomyopathy: When to suspect inborn errors of metabolism? *World J Cardiol* 2014; 6: 11: 1149–1155.
9. Cox G.F. Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and their relation to therapy. *Prog Pediatr Cardiol* 2007; 24: 15–25.
10. Kindel S.J., Miller E.M., Gupta R. et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012; 18: 396–403.
11. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Проблемы современной диагностики метаболических кардиомиопатий. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4(1): 55–63. (Leont'eva I.V., Belozеров Yu.M., Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Problem of current diagnosis of metabolic cardiomyopathies. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 4(1): 55–63).
12. Wicks E.C., Elliott P.M. Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz* 2012; 37: 598–610.

13. Meyers D.E., Basha H.I., Koenig M.K. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J* 2013; 40: 385–394.
14. Colan S.D., Lipshultz S.E., Lowe A.M. et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007; 115: 6: 773–781.
15. Bonnet D., Martin D., de Lonlay P. et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100: 2248–2253.
16. Sharma S., Black S.M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech* 2009; 6: 1-4: e31–e39.
17. Löster H. Carnitine and cardiovascular diseases. *Ponte Press Verlags-GmbH*, 2003; 336.
18. Cederbaum S.D., Koo-McCoy S., Tein I. et al. Carnitine membrane transporter deficiency: a long-term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 195–201.
19. Pierpont M.E., Brenningstall G.N., Stanley C.A. A Familial carnitine transporter defect: A treatable cause of cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 2000; 139: 2: Pt 3: S96–106.
20. Bautista J., Rafel E., Martines A. Familial hypertrophic cardiomyopathy and muscle carnitine deficiency. *Muscle Nerve* 1990; 13: 192–194.
21. Angelini C., Vergani L., Martinuzzi A. et al. Clinical and biochemical aspects of carnitine deficiency and insufficiency: transport defects and inborn errors of beta-oxidation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 3-4: 217–242.
22. Gesuete V., Ragni L., Picchio F.M. The “big heart” of carnitine. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010; 11: 9: 703–705.
23. Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Калачанова Е.П., Золкина И.В. Задержка физического развития и кардиомиопатия у ребенка с первичным системным дефицитом карнитина. *Трудный пациент* 2012; 2-3: 50–54. (Nikolaeva E.A., Leont'eva I.V., Kalachanova E.P., Zolkina I.V. Retardation of physical development and cardiomyopathy in child with primary systemic carnitine deficiency. *Trudnyj patsient* 2012; 2-3: 50–54.)
24. Леонтьева И.В., Алимина Е.Г., Николаева Е.А. и др. Клиническое значение нарушений метаболизма карнитина в развитии кардиомиопатий у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 1: 34–40. (Leont'eva I.V., Alimina E.G., Nikolaeva E.A. et al. Clinical significance of carnitine metabolism disturbances in cardiomyopathies formation at children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2013; 1: 34–40.)
25. Schulze A., Lindner M., Kohlmüller D. et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome and implications. *Pediatrics* 2003; 111: 6: 1399–1406.
26. Sharma R., Perszyk A., Marangi D. et al. Lethal neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency: an unusual presentation of a rare disorder. *Am J Perinatol* 2003; 20: 25–32.
27. Bonnefont J.P., Djouadi F., Prip-Buus C. et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 495–520.
28. Rubio-Gozalbo M.E., Bakker J.A., Waterham H.R., Wanders R.J. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 5–6: 521–532.
29. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2008; 6: 37–40. (Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Diagnostics of fatty acids metabolic defects at children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2008; 6: 37–40.)
30. Parini R., Vegni C., Martini J. et al. Sudden infant death and multiple acyl-CoA dehydrogenation disorders. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 421–422.
31. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М. Диагностика и лечение метаболических кардиомиопатий у детей, возникающих на фоне нарушения обмена жирных кислот. *Лечащий врач* 2012; 9: 57–63. (Leont'eva I.V., Belozеров Yu.M. Diagnostics and treatment of metabolic cardiomyopathies at children with fatty acids metabolism disturbances. *Lechashhij vrach* 2012; 9: 57–63.)
32. Kompare M., Rizzo W.B. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 140–149.
33. Fletcher J.M. Screening for lysosomal storage disorders: a clinical perspective. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 2–3: 405–408.
34. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *Br J Haematol* 2005; 128: 4: 413–431.
35. Tariq M., Ware S. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014; 6: 11: 1156–1165.
36. Arad M., Maron B., Gorham J. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362–372.
37. Kishnani P.S., Steiner R.D. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 2006; 8: 5: 267–288.
38. Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Архипова Е.Н. и др. Опыт применения ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой у детей с инфантильной формой болезни Помпе. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 58: 6: 58–66. (Basargina E.N., Zharova O.P., Arkhipova E.N. et al. Experience of application of enzyme replacement therapy with recombinant human acid alpha-glucosidase in children with infantile form of Pompe disease. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2013; 58: 6: 58–66.)
39. Noori S., Acherman R., Siassi B. et al. A rare presentation of Pompe disease with massive hypertrophic cardiomyopathy at birth. *J Perinat Med* 2002; 30: 6: 517–521.
40. Van Maldergem L., Haumont D., Saurty D. et al. Bradycardia in a case of type II glycogenosis (Pompe's disease) revealing in early neonatal period. *Acta Clin Belg* 1990; 45: 6: 412–414.
41. Fung K.P., Lo R.N., Ho H.C. Pompe's disease presenting as supraventricular tachycardia. *Aust Paediatr J* 1989; 25: 2: 101–102.
42. Metzl J.D., Elias E.R., Berul C.I. An interesting case of infant sudden death: severe hypertrophic cardiomyopathy in Pompe's disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 5: 821–822.
43. Семьякина А.Н., Сухоруков В.С., Букина Т.М. и др. Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59: 4: 48–55. (Semyachkina A.N., Sukhorukov V.S., Bukina T.M. et al. Glycogen storage disease, type II (Pompe disease) in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2014; 59: 4: 48–55.)
44. Jacob J.L., Leandro R.L., Parro Junior A. Pompe's disease or type IIa glycogenosis. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73: 5: 435–440.
45. Tabarki B., Mahdhaoui A., Yacoub M. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff-Parkinson-White syndrome revealing type II glycogenosis. *Arch Pediatr* 2002; 9: 7: 697–700.
46. Hagemans M.L., Winkel L.P., Van Doorn P.A. et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128: Pt 3: 671–677.
47. Klinge L., Straub V., Neudorf U., Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics* 2005; 36: 1: 6–11.
48. Blair E., Redwood C., Ashrafian H. et al. Mutations in the gamma (2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1215–1220.
49. Sugie K., Yamamoto A., Murayama K. et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002; 58: 12: 1773–1778.
50. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of Danon

- disease. *Genet Med* 2011; 13: 6: 563–568.
51. Tanaka Y., Guhde G., Suter A. et al. Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice. *Nature* 2000; 406: 6798: 902–906.
 52. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009; 301: 12: 1253.
 53. Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 3: 36–42. (Leont'eva I.V., Tsaregorodtsev D.A. Danon disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 3: 36–42.)
 54. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y. et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1194–1196.
 55. Cheng Z., Fang Q. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet* 2012; 57: 7: 407–410.
 56. Van Der Starre P., Deuse T., Pritts C. et al. Late profound muscle weakness following heart transplantation due to Danon disease. *Muscle Nerve* 2013; 47: 1: 135–137.
 57. Zaki A., Zaidi A., Newman W.G., Garratt C.J. Advantages of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in LAMP2 hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2013; 24: 9: 1051–1053.
 58. Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Лизосом-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия у двух сибсов. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 4: 75–82. (Leont'eva I.V., Tsaregorodtsev D.A. Lysosome-associated hypertrophic cardiomyopathy in two sibs. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 4: 75–82.)
 59. Lee P.J., Deanfield J.E., Burch M. et al. Comparison of the functional significance of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and glycogenosis type III. *Am J Cardiol* 1997; 79: 6: 834–838.
 60. Amin A.S., Kasturi L., Kulkarni A.V., Ajmera N.K. Glycogen storage disease type III. *Indian Pediatr* 2000; 37: 6: 670–673.
 61. Moses S.W., Wanderman K.L., Myroz A., Frydman M. Cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 8: 764–766.
 62. Tada H., Kurita T., Ohe T. et al. Glycogen storage disease type III associated with ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1995; 130: 4: 911–912.
 63. Akazawa H., Kuroda T., Kim S. et al. Specific heart muscle disease associated with glycogen storage disease type III: clinical similarity to the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18: 3: 532–533.
 64. Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407–1411.
 65. Ries M., Gupta S., Moore D.F. et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115: 3: e344–355.
 66. Palecek T., Lubanda J.C., Magage S. et al. Cardiac manifestation of Fabry's disease: current knowledge. *Vnitr Lek* 2004; 50: 11: 846–851.
 67. Kampmann C., Baehner F.A., Whybra C. et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 447: 15–18.
 68. Kalliokoski R.J., Kalliokoski K.K., Sundell J. et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 4: 563–573.
 69. Blum A., Ashkenazi H., Haromankov I. et al. First-degree atrio-ventricular block and restrictive physiology as cardiac manifestations of Fabry's disease. *South Med J* 2003; 96: 2: 212–213.
 70. Shah J.S., Elliott P.M. Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 447: 11–14.
 71. Hoffmann B., Garcia de Lorenzo A., Mehta A. et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005; 42: 3: 247–252.
 72. Довгань М.И., Белозеров Ю.М., Семьякина А.Н. Поражение сердца при мукополисахаридозах. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59: 3: 22–31. (Dovgan' M.I., Belozеров Yu.M., Semyachkina A.N. Heart damage in mucopolysaccharidosis. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2014; 59: 3: 22–31.)

Поступила 12.02.16

Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления

Э.А. Юрьева, В.В. Длин, М.В. Кудин, Н.Н. Новикова, Е.С. Воздвиженская, М.Н. Харабадзе, Д.Л. Князева

ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; НИЦ «Курчатовский институт», Москва

Metabolic nephropathies in children: Causes, clinical and laboratory manifestations

E.A. Yuryeva, V.V. Dlin, M.V. Kudin, N.N. Novikova, E.S. Vozdvizhenskaya, M.N. Kharabadze, D.L. Knyazeva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Research Center, Kurchatov Institute, Moscow

Дисметаболическая нефропатия в регионах, загрязненных промышленными или сельскохозяйственными токсикантами, выявляется у каждого второго—третьего ребенка, и эта частота увеличивается с возрастом. Экзогенная интоксикация — не единственная причина развития дисметаболической нефропатии, не меньшее значение имеют эндогенные токсиканты: продукты окислительного стресса, переизбыток обычных метаболитов или появление необычных продуктов нарушенных обменных процессов. Установлено, что токсиканты способны изменять конформацию белковых молекул с появлением дополнительных лигандных локусов, обеспечивающих агрессивный захват микроэлементов, которые закрепляют изменения белковых молекул, делая их антигенно чуждыми для организма. Низкомолекулярные белки с измененной структурой, проникающие через базальную мембрану почек, не распознаются реабсорбционными системами проксимальных канальцев и экскретируются с мочой, обуславливая появление наиболее устойчивого и нарастающего с возрастом признака дисметаболической нефропатии — микропротеинурии и микроэлементурии.

Ключевые слова: дети, дисметаболическая нефропатия, эндогенная и экзогенная интоксикация, микроэлементы.

In the regions polluted with industrial or agricultural toxicants, dysmetabolic nephropathy is detected in every 2 or 3 children and this rate increases with age. Exogenous intoxication is not the only cause of dysmetabolic nephropathy; of no less importance are endogenous toxicants, such as oxidative stress products, excess of usual metabolites or emergence of unusual products of abnormal metabolism. The toxicants are ascertained to be able to change the conformation of protein molecules to give rise to additional ligand loci ensuring the aggressive uptake of trace elements that fix changes in protein molecules, making them antigenically alien to the body. Low molecular weight proteins with their changed structure, which penetrate through the basement membrane, are unrecognized by the reabsorption systems of proximal tubules and excreted with urine, determining the appearance of the most steady and age-increasing sign of dysmetabolic nephropathy — microproteinuria or trace elementuria.

Key words: children, dysmetabolic nephropathy, endogenous and exogenous intoxication, trace elements.

Частота заболеваний органов мочевой системы, а именно обменных, дисметаболических нефропатий, в регионах, загрязненных различными ток-

сикантами — пестицидами, тяжелыми металлами, промышленными отходами, значительно превышает среднепопуляционную. Кроме того, дисметаболические нефропатии зачастую выявляются при наследственных нарушениях обмена веществ и хронических заболеваниях с признаками эндогенной интоксикации. Отмечено постепенное прогрессирование таких заболеваний с возрастом [1–8]. Известно много вариантов эндогенной интоксикации: перекисное окисление липидов, эндокринные нарушения, электролитные обменные расстройства, генетические заболевания, хронические инфекции.

Цель сообщения: обоснование гипотезы о том, что причиной симптомов, характерных для дисметаболических нефропатий, является токсическое повреждение (модификация) различных молекул с нарушением их структуры и функций. Гипотеза основана на обнаруженном явлении модификации белковых молекул под действием токсикантов с изменением их лигандных, а также антигенных свойств [7]. Прежде чем представлять данные об изменении белковых

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:28–34

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. н. сотр. НИЛ общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст. н. сотр. той же лаборатории Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам. директора по науке того же института

Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением психоневрологии и наследственных болезней с поражением центральной нервной системы у детей того же института

Князева Дина Леонидовна — врач клинической лабораторной диагностики того же института.

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Кудин Михаил Викентьевич — д.м.н., зав. инфекционным отделением №1 Коломенской центральной районной больницы

Адрес: 140402 Моск. обл., Коломна, ул. Фурманова, д. 1

Новикова Наталья Николаевна — д.физ.-мат.н., рук. лаборатории Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Адрес: 123098 Москва, ул. Акл. Курчатова, д. 1

молекул при интоксикации и обусловленную этим повышенную элиминацию их с мочой (микропротеинурия), считаем целесообразным рассмотреть происхождение и других симптомов дисметаболических нефропатий.

Все критерии диагностики дисметаболических нефропатий можно разделить на три группы: 1) комплекс показателей, характерных для обменных нарушений: оксалатная кристаллурия, липидурия, гидроксипероксидурия, кальций-фосфатурия, уратурия, снижение антиоксидантной защиты, повышение экскреции средних молекул (интоксикация) и др.; 2) нередко возникающие признаки функциональных расстройств — никтурия, снижение ацидогенетической и концентрационной функции, нарушение циркадной периодичности функций почек, снижение реабсорбционной функции проксимальных канальцев; 3) мочевого синдром: микропротеинурия, микрогематурия и лейкоцитурия.

Этиологические факторы развития дисметаболических нефропатий. Наиболее изучаемым фактором развития дисметаболических нефропатий у детей является воздействие экзогенных токсикантов: тяжелых металлов, пестицидов, компонентов цементного производства, которые поступают в организм детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах [1, 9], а также в климатически неблагоприятные сезоны года при адаптации. Такие варианты дисметаболических нефропатий носят название эконефропатии [1, 6, 10, 11]. У детей с наследственными заболеваниями, протекающими, в частности, с синдромом гипоксии, также выявляются признаки дисметаболических нефропатий и снижения функций митохондрий [1, 2, 5].

Для эконефропатии характерна повышенная экскреция микроальбуминов, миоглобина, α - и β -микроглобулинов с нарушением циркадного ритма экскреции. У детей с дисметаболическими нефропатиями в регионе, загрязненном тяжелыми металлами или пестицидами (хлорорганическими, фосфорорганическими, медьсодержащими), установлена высокая частота персистирующей микропротеинурии (до 500 мг/сут) и ферментурии (щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа). Определен процент наследственных (42%) и средовых факторов (58%) в риске развития нефропатии [2]. При оксалатно-кальциевой кристаллурии и оксалатной нефропатии установлена частота микроальбуминурии (0,33), повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, β -глюкуронидазы [12].

Анализ характера нефропатий в регионах с различными неблагоприятными факторами окружающей среды показал, что при постоянном контакте с пестицидами в сельскохозяйственном регионе повышена частота случаев микроальбуминурии, микрогематурии, оксалурии, мочекаменной болезни (всего 177 на 1000 обследованных детей). Выявлены

признаки снижения энергозависимых реабсорбционных функций проксимальных канальцев почек, активация процессов пероксидации. В экспериментах на крысах с интоксикацией пестицидами отмечено нарушение структуры митохондрий, дистрофия канальцевого эпителия, признаки тубулоинтерстициального нефрита. В промышленных районах, загрязненных солями тяжелых металлов, также отмечалось повышение частоты микроальбуминурии, микрогематурии, оксалурии (187 на 1000 по сравнению с 66 на 1000 в чистом регионе) [2].

Изменение функции проксимальных канальцев почек связывалось со снижением функции митохондрий. В отдельных случаях выявлялось нарушение ацидогенетической и концентрационной функций [2–4], возможно также в результате дисфункций митохондрий.

Экзогенная интоксикация тяжелыми металлами выявлялась у детей в краткосрочной культуре лейкоцитов в присутствии солей кадмия и хрома (реакция лейкоцитоллиза). Риск развития патологии почек был увеличен в 4 раза при повышенной чувствительности (гибели) лейкоцитов к солям хрома и в 5 раз при повышенной чувствительности к солям кадмия, особенно в сочетании с повышенной чувствительностью лейкоцитов к перекиси водорода (реакция Фентона) [3]. Повышенная чувствительность лейкоцитов к солям кадмия и хрома коррелировала с выраженностью гематурии, оксалурии, липидурии, а кадмия — еще и с микроальбуминурией. В моче у детей с дисметаболическими нефропатиями было повышено количество не только указанных элементов, но и железа и цинка, в то время как в группе сравнения только у некоторых отмечалось незначительное повышение экскреции железа и цинка. Более высокий уровень экскреции микроэлементов с мочой отмечался у детей с более выраженными изменениями в почках [3, 4]. При дисметаболических нефропатиях значительно чаще, чем в группе сравнения ($q=0,78$ и $q=0,18$ соответственно), выявлялась наследственная предрасположенность к нефропатиям.

У детей, проживающих в загрязненном тяжелыми металлами регионе (цементное производство), отмечалось накопление их в организме и влияние на функции почек [4, 9]. Основная масса тяжелых металлов, попадающих в организм (вдыхание, пища, питье), выводится более чем на 90% через кишечник с калом [13]. Остальная часть металлов абсорбируется в кровь и выводится через почки, а также в небольших количествах через волосы, ногти.

Частота заболеваний органов мочевой системы в регионе с цементной промышленностью (291,6 на 1000 детского населения) превышала почти в 2 раза уровень заболеваемости в рядом расположенном, условно чистом регионе (174,6 на 1000), причем в этом «чистом» регионе частота дисметаболических нефропатий превышала в 2–3 раза показатель

на территории, расположенной вдали от цементного производства. По сравнению с другими районами, загрязненными тяжелыми металлами, частота заболеваний органов мочевой системы в регионе с цементной промышленностью была в 2 раза выше, что доказывает роль самого цемента как фактора риска [9, 14]. В сельскохозяйственных районах заболевания мочевой системы также встречаются чаще, чем в «чистых» регионах, преобладают признаки перекисных и мембранодеструктивных процессов, повышена частота наследственной предрасположенности к болезням почек в семьях больных детей. У случайно погибших детей из промышленного региона без признаков болезни почек выявлялось диффузное повреждение митохондрий клеток почечной ткани [2, 15, 16].

С помощью исследования уропротеинограммы показано увеличение содержания разных фракций белков в утренней моче у детей с дисметаболическими нефропатиями, проживающих в регионе с цементной промышленностью, по сравнению со здоровыми детьми из «чистого» региона [2, 15, 16]. У этих детей наблюдалось нарушение циркадной периодичности экскреции всех классов белков: низкомолекулярных, альбумина и высокомолекулярных, что свидетельствует не только о нарушении реабсорбции белков в проксимальных канальцах почек (в норме — максимальной в утренние часы), но и о повышении гломерулярной проницаемости [9, 11, 14, 16]. Проследивается накопление заболеваний мочевой системы в зависимости от длительности проживания детей в районе цементного производства. Установлено, что в загрязненном регионе выделение с мочой α_1 - и β_2 -микроглобулинов в утренние часы у детей с нефропатиями в 2 раза выше, чем у клинически здоровых, при общем увеличении их в моче в 1,5 раза по сравнению с детьми, проживающими в чистых районах. В загрязненном регионе у 80% детей, никогда не имевших изменений в анализах мочи, была выявлена микропротеинурия. Эти данные расценены как свидетельство постепенного формирования эконефропатии, которая проявляется позже, на стадии выраженных изменений [1, 6, 9, 14]. В загрязненном регионе установлено также 30% нарастание частоты дисметаболических нефропатий с возрастом: у детей старше 7 лет по сравнению с детьми дошкольного возраста.

При исследовании активности ферментов мочи у детей с дисметаболическими нефропатиями в регионе с цементной промышленностью обнаружено значительное превышение активности гамма-глутамилтрансферазы (в 2 раза), лактатдегидрогеназы (в 2,3 раза), щелочной фосфатазы, т. е. ферментов, наибольшая активность которых обнаруживается в эпителии проксимальных канальцев [9, 16]. Отмечено также, что с возрастом нарастает количество микропротеинов в моче [9].

Одним из признаков, позволяющих выявлять дисметаболическую нефропатию у детей, явилась

более или менее постоянная **кристаллурия**, которая характеризовалась следующим образом: 1) наличие «кристаллоидов» в повышенных количествах — оксалурия, фосфатурия, кальциурия, уратурия, аммоний-магний-фосфатурия, которые не всегда выпадают в осадок; 2) наличие кристаллов оксалата кальция, фосфата кальция, аммоний-магний фосфата (трипельфосфаты), уратных кристаллов; 3) наличие промоторов (усилителей) кристаллообразования (фибриноген и др.); 4) снижение ингибиторов кристаллообразования (неорганический пирофосфат, цитрат, глутамат и другие органические кислоты); 5) значение pH мочи: трипельфосфаты выпадают в осадок в щелочной, а фосфаты кальция, цистин, ураты — в кислой среде [3].

Однако наиболее часто встречающимся показателем, позволяющим выявлять дисметаболическую нефропатию у детей, является более или менее постоянная **оксалатно-кальциевая кристаллурия** [12]. У таких детей отмечаются признаки эндогенной интоксикации и транзиторные изменения мочевого синдрома: микропротеинурия (микроальбумин), ферментурия (фосфолипазы А и С, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, бета-глюкуронидаза), а также микрогематурия. Крупные агрегированные кристаллы оксалатов появляются в моче даже при нормальной экскреции оксалатов, что связывается со снижением антикристаллообразующей способности мочи, нормальное состояние которой зависит в основном от продуктов биоэнергетических процессов в митохондриях (неорганических пирофосфатов, цитратов и др.) [3, 5, 12, 15]. В проведенной ранее работе с меткой ^{14}C нами было показано, что оксалурия и оксалатно-кальциевая кристаллурия могут быть следствием окислительной деструкции таких фосфолипидов клеточных мембран, как фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин с повышением активности фосфолипаз А и С, с высвобождением предшественников щавелевой кислоты — этаноламина и серина. Кроме того, свободные формы кислорода активно нарушают структурно-функциональное состояние митохондрий, сопровождающееся снижением образования макроэргов и выходом из митохондрий депонированных кальция и фосфатов, что обуславливает повышенный риск образования как растворимых оксалатов кальция и фосфатов кальция, так и кристаллов этих солей в моче [15]. Помимо окислительного пути повышения биосинтеза щавелевой кислоты, при дисметаболических нефропатиях имеют место и другие факторы риска оксалатно-кальциевой кристаллурии: снижение активности ферментов реутилизации гликоксилата (B_6 -зависимой L-кетоглутарат-гликоксилат-карболигазы и одного из изоэнзимов лактатдегидрогеназы — D-глицератдегидрогеназы) в результате ингибирования их активности эндогенными токсикантами и недостатка витамина B_6 [15].

Оксалатно-кальциевая кристаллурия, как правило, выявляется в виде монокристаллурии, но может встречаться смешанная кристаллурия с наличием кристаллов оксалата кальция, фосфата кальция, а иногда и с уратными кристаллами. **Фосфаты кальция** — второй по частоте вид кристаллов, встречающийся при дисметаболических нефропатиях. Появление фосфатов кальция главным образом зависит от структурно-функционального повреждения митохондрий и от выхода фосфатов кальция (гидроксиапатитов) из митохондриальных «кальциевых емкостей» [11], а также от снижения биоэнергетических функций митохондрий в связи с нарушением синтеза неорганических пирофосфатов — основных ингибиторов кристаллизации фосфатов кальция [3].

Фактором риска повышенного образования **мочевой кислоты** и ее кристаллизации служит значительное повышение активности перекисных процессов [10]. Наиболее характерно появление такого риска в условиях «теплового шока» (территории Узбекистана, Дагестана и др.), когда в моче 80–90% детей обнаруживаются кристаллы мочевой кислоты, в том числе крупные и агрегированные. Нарушение способности почек метаболизировать **паратгормон** и задержка его в циркулирующем русле приводят к повышению pH мочи (щелочная реакция), в которой выпадают в осадок такие кристаллы, как аммоний-магний-фосфаты. Эти кристаллы обнаруживаются в большинстве случаев при мочекаменной болезни, которая считается одним из проявлений дисметаболической нефропатии [3, 9, 15–18, 20, 21].

Таким образом, фосфатная монокристаллурия (в кислой среде) встречается реже, чем оксалатно-кальциевая кристаллурия, и характерна для повреждения митохондрий, а также для гиперпаратиреоза. При тяжелых случаях гиперпаратиреоза в моче в большом количестве встречаются крупные агрегированные кристаллы аммоний-магний-фосфатов. Уратная кристаллурия при дисметаболических нефропатиях также реже встречается у детей в средней полосе России. При выраженной уратурии отмечают снижение активности ферментов синтеза пуриновых нуклеотидов и повышение активности ксантиноксидазы, катализирующей образование мочевой кислоты, помимо участия в перекисных процессах [3, 10].

Микрогематурия. Помимо кристаллурии, характерным признаком дисметаболических нефропатий является транзиторная эритроцитурия. Гематурический синдром обусловлен многообразными причинами, наиболее частыми из которых являются гематурическая форма гломерулонефрита, дисметаболическая нефропатия, интерстициальный нефрит. По свидетельству ряда авторов [6, 7, 18–21], эритроцитурия различается по уровню поражения нефрона — гломерулярная и «негломерулярная». Практически при всех наследственных заболеваниях почек и гломерулонефритах микрогематурия имеет

гломерулярное происхождение; при этом наблюдается типичная картина дисморфизма эритроцитов в моче из-за трудности их проникновения через тонкую гломерулярную базальную мембрану. В отличие от гломерулярной микрогематурии, при дисметаболических нефропатиях и интерстициальном нефрите нехарактерно изменение их формы эритроцитов в моче. В связи с трудностями определения происхождения эритроцитурии для его уточнения рекомендуется также определять количество и качество микропротеинов мочи, характер которых дает возможность установить локализацию патологии.

Все дети с «негломерулярной» гематурией имеют признаки эндогенной интоксикации, неблагоприятное течение ante- и интранатального периодов, наследственную предрасположенность к заболеваниям органов мочевой системы, а также нередко — анатомические аномалии почек и мочевых путей [8, 18]. «Негломерулярная» гематурия при дисметаболических нефропатиях бывает, как правило, транзиторной, не превышает 10–20 эритроцитов в поле зрения, в большинстве случаев сочетается с микропротеинурией и чаще всего выявляется случайно у детей в возрасте до 5–6 лет из-за латентного течения нефропатии. С возрастом при сохранении этиологического фактора микрогематурия становится более постоянной, но обычно не увеличивается количественно. Исследование функции почек показало, что у более чем 1/3 детей с негломерулярной гематурией при дисметаболической нефропатии имеют место сохраненные функции почек, у остальных выявляются парциальные нарушения I-й степени [8, 16]. Кроме того, для этой группы детей характерна экскреция с мочой не только микроальбуминов (66 кДа, до 300 мг/л), но и ретинолсвязывающего белка (21 кДа, до 22 мкг/ммоль креатинина), который в норме полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах почек [8, 18].

Лейкоцитурия практически не характерна для дисметаболических нефропатий и присоединяется в основном при инфицировании органов мочевой системы.

Микропротеинурия. Многочисленные исследования частоты и патогенеза дисметаболических нефропатий и интерстициального нефрита, независимо от причин их обуславливающих, позволили установить, что микропротеинурия (до 300 мг/сут) является одним из постоянных признаков патологии [1, 5, 7–9, 16]. Качественный состав белков исследуется с помощью электрофореза на полиакриламидном геле. Исследование белков-ферментов мочи в настоящее время более доступно на биохимических анализаторах кинетическим методом анализа скорости реакции с субстратом. Селективность и неселективность белков мочи служат указанием на происхождение протеинурии (канальцевая или гломерулярная). Поражение клубочков диагностируется, если в белках мочи

преобладают альбумины (66 кДа) и более высокомолекулярные протеины (более 70 кДа), а также такие ферменты, как лейцинаминопептидаза, холинэстераза. Канальцевый тип нарушений характеризуется наличием в моче кроме альбумина низкомолекулярных белков — α_1 - и β_2 -микроглобулинов (31 и 12 кДа соответственно), ретинолсвязывающего белка (21 кДа), миоглобина (31 кДа), а также повышенной активностью ряда мембранных и лизосомальных ферментов канальцевого эпителия — щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, бета-галактозидазы. Для поражения дистальных канальцев характерно повышение экскреции белка Тамма—Хорсфалла (92 кДа). Степень и характер протеинурии достоверно различаются у детей с гломерулярной и «негломерулярной» патологией. Микроальбуминурия отражает как проксимальную тубулярную дисфункцию (снижение реабсорбции), так и повышение гломерулярной проницаемости [6].

Таким образом, нельзя недооценивать не только снижение реабсорбции низкомолекулярных белков и альбуминов в проксимальных канальцах, но и повышенную проницаемость низкомолекулярных белков через гломерулярный фильтр.

В регионах, загрязненных солями тяжелых металлов, с повышением частоты нефропатий было отмечено наличие значительного количества детей с «доклиническими стадиями» нефропатии. Такая стадия характеризовалась нарушением реабсорбции низкомолекулярных белков в моче и изменением циркадного ритма экскреции фосфатов, микроальбумина, миоглобина, в норме максимально реабсорбируемых из первичной мочи в проксимальных канальцах почек. При клинически выраженной нефропатии к таким признакам присоединяется нарушение циркадного ритма функций почек, pH мочи, экскреции воды со сдвигом акрофазы (наиболее выраженные изменения), гипостенурия, а также отмечается полиурия, никтурия, снижение аммониацидогенеза. В норме в утренние часы выделяется минимальное количество низкомолекулярных белков и альбумина в связи с высокой энергозависимой активностью проксимальных канальцев [9]. У детей с постоянным присутствием в моче тяжелых металлов значительно нарушается это свойство проксимальных канальцев: не только увеличивается экскреция низкомолекулярных белков, но и нарушается циркадный ритм их выделения. Так, в утренние часы значительно увеличивается экскреция микроальбумина, α_1 - и β_2 -микроглобулинов и особенно миоглобина [9, 14].

Показатели суточной мочи были также исследованы у большой группы детей (более 400) с различными генетически обусловленными заболеваниями: кардиопатиями, синдромами Марфана и Элерса—Данло, несовершенным остеогенезом, тубулопатиями и др. У всех этих детей имела место хроническая эндогенная интоксикация разной степени выраженности. Отмечалось снижение переносимости физических

нагрузок, бледность кожных покровов, анемия, увеличение содержания мочевой кислоты в крови и/или в моче, снижение антиоксидантной защиты, повышение экскреции средних молекул [22, 23].

У детей с кардиомиопатиями, синдромами Марфана и Элерса—Данло почти постоянно сохранялись признаки хронического гипоксического синдрома (снижение pO_2 в крови, повышенная экскреция гидроперекисей липидов и H_2O_2 , снижение антиоксидательной защиты) [5, 7, 23, 24]. В данных группах детей одним из нередких осложнений является нефропатия, характеризующаяся микропротеинурией, микрогематурией и нарушением отдельных функций почек. Однако в большинстве случаев не было отмечено экскреции клеточных элементов в осадке суточной мочи, но была установлена значительная частота повышения экскреции белка (до 200 мг/сутки, $q=0,6$) и активности отдельных ферментов ($q=0,7$). Исследование фракционного состава выделенных белков позволило установить повышение содержания не только альбуминов (у 50% детей), но и преальбуминов (менее 60 кДа — у 30%) и постальбуминов (более 70 кДа — у 27%). У детей с синдромом Элерса—Данло в выделенных белках обнаружено значительное повышение активности альфа-амилазы — фермента углеводного обмена. Установлено также повышение экскреции с мочой таких эссенциальных микроэлементов, как железо и цинк ($q=0,7$), которые обнаруживались исключительно в выделенных белках, что объясняется прочной связью их с белками [7, 23].

Ранее было установлено в эксперименте и подтверждено на большом экспериментальном и клиническом материале, что под действием эндогенных или экзогенных токсикантов различные белки приобретают способность захватывать и прочно удерживать микроэлементы, что объясняется раскрытием в белках дополнительных лигандных локусов в результате изменения конформации молекул, которую «закрепляют» микроэлементы, меняя антигенные свойства белков. Модифицированные молекулы с микроэлементами приобретают заряд, что увеличивает возможность их элиминации. Такие молекулы белков являются фактором высокого риска воспалительных процессов в тканях почек, сосудах [7, 22–27]. Показано, что эссенциальные микроэлементы (с константой устойчивости 10–14 при pH 7,0) агрессивно включаются в белковые молекулы, структура которых видоизменяется под действием токсикантов. Белки с включенными микроэлементами становятся антигенно чужеродными и по возможности удаляются из организма или откладываются в тканях, обуславливая асептический воспалительный процесс (в частности дисметаболические нефропатии и интерстициальный нефрит) либо атеросклеротические изменения в сосудах [6, 7]. Белки с микроэлементами, выделенные из мочи детей с нефропатиями, способны вызывать выраженное асептическое воспаление на коже предплечий при ска-

рификационной пробе наподобие реакции Пирке [27]. Белки мочи с повышенным содержанием микроэлементов не только являются чужеродными антигенами, но и очевидно становятся чужеродными для систем реабсорбции белков в проксимальных канальцах, чем можно объяснить бессимптомную до поры до времени микропротеинурию у детей, подвергающихся действию эндогенных и/или экзогенных токсикантов.

В результате обследования двух групп детей с синдромом Элерса—Данло в разные сезоны года обнаружено большее изменение показателей осенью, чем весной: в моче отмечается преобладание гамма-глутамилтрансферазы и альфа-амилазы, помимо альбумина и преальбумина. У детей с более высокой экскрецией белка ($182,0 \pm 7,0$ и $68,0 \pm 4,0$ мг/сут соответственно) отмечается и более высокое содержание микроэлементов: железа ($68,0 \pm 6,0$ и $40,0 \pm 3,5$ мкг/сут соответственно) и цинка ($148,0 \pm 13,0$ и $70,0 \pm 7,0$ мкг/сут соответственно), что подтверждает полученные ранее результаты, свидетельствующие о повышении экскреции белков с микроэлементами у детей с симптомами эндогенной интоксикации [15, 23, 24]. Экскреция белковых молекул с микроэлементами в определенных пределах у здоровых детей является физиологической нормой, так как в процессе обмена веществ происходит частичное изменение белковых молекул под действием продуктов обменных процессов. Обращает на себя внимание, что весной среди белков преобладают фракции пре- и постальбуминов, а осенью альбуминов и постальбуминов, что свидетельствует о неспецифичности повреждения различных белков. Отмечено также, что девочки чаще, чем мальчики, относятся к группам с повышенной экскрецией белка и микроэлементов.

Заключение

Дисметаболическая нефропатия является закономерным ответом на хроническое воздействие на почки компонентов экзогенной или эндогенной интоксикации — повышенного содержания продуктов обычного или нарушенного обмена веществ, в том числе перекисного окисления при снижении функций митохондрий, а также различных ксенобиотиков. Измененные молекулы белков, нагруженные микроэлементами, не распознанные реабсорбционными системами эпителия проксимальных канальцев, удаляются с мочой в повышенных количествах, что проявляется микропротеинурией даже на доклинических этапах дисметаболических нефропатий, хотя такое явление в минимальных количествах имеет место и в норме. Из числа измененных белков через неповрежденную гломерулярную базальную мембрану в мочу проникают в основном низкомолекулярные соединения, в то время как измененные крупные молекулы белков остаются в кровотоке, обуславливая возможность повреждения других тканей и органов в связи с приобретенными антигенными свойствами. Микропротеинурия при дисметаболических нефропатиях характеризуется повышенным выделением с мочой эссенциальных микроэлементов, включенных в структурно измененные белковые молекулы, что может вести к развитию дефицитных микроэлементозов.

В комплекс лечебных мероприятий детей с дисметаболическими нефропатиями необходимо включать средства детоксикации, в том числе энтеросорбенты, препараты для выведения тяжелых металлов и улучшения функций печени и почек.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Игнатова М.С., Длин В.В., Харина Е.А. и др. Первые шаги в детской эконефрологии. Рос вестн перинатол и педиатр 1994; 39: 1: 31–33. (Ignatova M.S., Dlin V.V., Harina E.A., Degtyareva E.M., Phytin A.F., Trukhina O.N. The first steps in children's econephrology. Ros vestn perinatol i pediatri 1994; 39: 1: 31–33.)
2. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы. Рос вестн перинатол и педиатр 1996; 41: 1: 36–40 (Osmanov I.M. The role of heavy metals in the formation of diseases of the urinary system. Ros vestn perinatol i pediatri 1996; 41: 1: 36–40.)
3. Юрьева Э.А., Длин В.В. Справочник детского нефролога. М: Оверлей 2007; 250 (Yuryeva E.A., Dlin V.V. Handbook of Pediatric Nephrology. M: "Overlay" 2007; 250.)
4. Игнатова М.С., Османов И.М., Аксенова М.Е. и др. Экологически обусловленные заболевания почек у детей и использование для их лечения препаратов из морских водорослей. Рос вестн перинатол и педиатр 1996; 6: 48–53 (Ignatova M.S., Osmanov I.M., Aksenova M.E. et al. Environmentally caused kidney disease in children and the use of drugs to treat them from algae. Ros vestn perinatol i pediatri 1996; 6: 48–53.)
5. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика, 2011; 287. (Sukhorukov V.S. Essays about mitochondrial pathology. Moscow: Medpraktika, 2011; 287.)
6. Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М. и др. Дисметаболические нефропатии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 58: 5: 36–45. (Dlin V.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M. et al. Dismetabolic nephropathies in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 58: 5: 36–45.)
7. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д. и др. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. Молекулярная медицина 2013; 3: 45–52. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D. et al. Change of protein molecules with endogenous intoxication as a risk factor of chronic metabolic diseases. Molekulyarnaya meditsina 2013; 3: 45–52.)
8. Игнатова М.С., Длин В.В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 3: 59: 82–90. (Ignatova M.S., Dlin V.V. Hereditary kidney disease occurring with hematuria. Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 3: 59: 82–90.)
9. Османов И.М. Мочекаменная болезнь. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М: Мед. Инфарм. Аген-

- ство, 2011; 439–456. (Osmanov I.M. Urolithiasis. Pediatric Nephrology. M.S.Ignatova (red.). Moscow: Med. Infarm. Agenstvo, 2011; 439–456.)
10. Юрьева Э.А., Яблонская М.И., Раба Г.П. и др. Патогенетические аспекты мочекишечного (пуринового) диатеза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 58:4:40–46. (Yuryeva E.A., Yablonskaya M.I., Raba G.P. et al. Pathogenetic aspects acid (purine) diathesis in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 58: 4: 40–46.)
 11. Albagova A., Dlin V., Yurieva E., Pertceva N. Myoglobinuria – aearlysignoftubulardisfunction. XXXVI Congress of Europ. Renal Assoc., Europ. Dialis and Transpl.Assoc. Madrid, Spain, 1999; 131.
 12. Балтаев У.Б., Фокеева В.В., Реброва Т.Н. Распространенность и характер оксалатно-кальциевой кристаллурии у детей при популяционных исследованиях. Вопр охраны матер и дет 1989; 9: 40–45. (Baltaev U.B., Fokeeva V.V., Rebrova T.N. The prevalence and nature of calcium oxalate crystalluria in children population issledovaniyah. Voпр okhrany mater i det 1989; 9: 40–45.)
 13. Файзуллина Р.А., Мальцев С.В. Особенности баланса тяжелых металлов у детей с хроническим гастроуденитом. Казанский медицинский журнал 2002; 83: 1: 56–58. (Faizullina R.A., Maltsev S.V. Features balance of heavy metals in children with chronic gastroduodenitis. Kazanskij meditsinskij zhurnal 2002; 83: 1: 56–58.)
 14. Кудин М.В. Энзимурия как биомаркер воспаления при нефропатиях у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе. Вопросы практической педиатрии 2012; 7: 1: 81–82. (Kudin M.V. Enzimuriya as a biomarker of inflammation in nephropathy in children living in ecologically unfavorable region. Voprosy prakticheskoy pediatrii 2012; 7: 1: 81–82.)
 15. Кудин М.В. Состояние здоровья детей и подростков в регионе с развитой цементной индустрией. Педиатрия 2012; 5: 150–160. (Kudin M.V. The health of children and adolescents in the region with the development of cement industry. Pediatriya 2012; 5: 150–160.)
 16. Юрьева Э.А. Повреждение клеточных мембран при заболеваниях почек у детей. Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. М., 1979; 38. (Yuryeva E.A. Damage to the cell membrane in renal disease in children Avtoref. diss. ... dr. med. n. Moscow, 1979; 38.)
 17. Приходина Л.С., Игнатова М.С. Прогрессирование болезней почек у детей. Возможные пути ренопротекции. Детская нефрология. Под ред. М.С.Игнатовой. М.: Мед. Инфарм. Агенство, 2011; 515–529 (Prikhodina L.S., Ignatova M.S. The progression of kidney disease in children. Possible ways renoprotection. Pediatric Nephrology. M.S.Ignatova (red.). Moscow: Med. Infarm. Agenstvo, 2011; 515–529.)
 18. Костерин С.А. Транспорт кальция в гладких мышцах. К.: Наукова думка, 1990; 216. (Kosterin S.A. Transport of calcium in the smooth muscle. K.: Naukova Dumka, 1990; 216.)
 19. Приходина Л.С., Марьянчик Б.В., Длин В.В., Игнатова М.С. Оптимизация диагностики нефропатий с гематурией у детей с помощью компьютерной экспертной системы (КЭС) в оболочке ARROW. Нефрология и диализ 2000; 4: 314–315. (Prikhodina L.S., Maryanchik B.V. Dlin V.V., Ignatova M.S. Optimization of diagnostic nephropathy with hematuria in children using a computer expert system (IES) in the shell ARROW. Nefrologiya i dializ 2000; 4: 314–315.)
 20. Приходина Л.С., Малашина О.А. Современные представления о гематурии у детей. Нефрология и Диализ 2000; 3: 139–145. (Prikhodina L.S., Malashina O.A. Modern conceptions of hematuria in children. Nefrologiya i dializ 2000; 3: 139–145.)
 21. Приходина Л.С., Длин В.В., Игнатова М.С. Гломерулонефрит первичный. Детская нефрология. Под ред. М.С.Игнатовой. М.: Мед. Инфарм. Агенство, 2011; 263–297 (Prikhodina L.S., Dlin V.V., Ignatova M.S. Primary glomerulonephritis. Pediatric Nephrology. M.S.Ignatova (red.). Moscow: Med. Infarm. Agenstvo, 2011; 263–297.)
 22. Новикова Н.Н., Ковальчук М.В., Степина Н.Д. и др. Спектрально-селективные рентгеновские методы для структурной диагностики упорядоченных биоорганических наносистем на поверхности жидкости. Синхротронные и нейтронные исследования 2011; 9: 6–11. (Novikova N.N., Kovalchuk M.V., Stepina N.D. et al. X-ray spectral-selective methods for structural diagnostics ordered bioorganic nanosystems on the surface of the liquid. Sinkhrotronnnye i nejtronnnye issledovaniya 2011; 9: 6–11.)
 23. Novikova N., Kovalchuk M., Stepina N. et al. Distinct effect of xenobiotics on the metal-binding properties of protein molecules. J Synchrotron Rad 2015; 22: 1: 1001–1007.
 24. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С. и др. Гипоксический синдром у детей с кардиопатиями. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 60: 2: 26–28. (Yurieva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S. et al. The hypoxic syndrome in children with cardiomyopathy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2015; 2: 26–28.)
 25. Новикова Н.Н., Ковальчук М.В., Юрьева Э.А. и др. Возможность рентгенофлуоресцентных измерений в условиях ПВО для исследования молекулярных механизмов нарушения микроэлементного баланса в организме. Кристаллография 2012; 57: 5: 727–734. (Novikova N.N., Kovalchuk M.V., Yuryeva E.A. et al. The possibility of X-ray fluorescence measurements in air defense for the study of the molecular mechanisms of disorders of microelement balance in the body. Kristallografiya 2012; 57: 5: 727–734.)
 26. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59: 3: 6–16 (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses and theories. Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 59: 3: 6–16.)
 27. Воздвиженская Е.С. Значение биологически активных азотсодержащих ацильных метаболитов фосфолипидов в реакциях асептического воспаления. Автореф. дисс. ... канд.биол.н. 1987; 24. (Vozdvizhenskaya E.S. The value of biologically active metabolites of acyl nitrogen-containing phospholipids in aseptic inflammation reactions. Avtoref. diss. ... kand.biol.n. 1987; 24.)

Поступила 02.02.16

Мембрана жировых глобул молока: технология будущего уже сегодня

О.Н. Комарова, А.И. Хавкин

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

The milk fat globule membrane: Technology of the future is just today

O.N. Komarova, A.I. Khavkin

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Согласно многочисленным исследованиям грудное вскармливание оказывает долгосрочное положительное влияние на состояние здоровья детей, благодаря уникальному составу грудного молока. Особый вклад в развитие выполняет жировая составляющая грудного молока, основными компонентами которой являются триглицериды, фосфолипиды, жирные кислоты, стеролы — прежде всего, холестерин. В грудном молоке жировая фракция представлена жировыми глобулами. Ядро каждой глобулы содержит триглицериды, которые окружены мембраной. Мембраны жировых глобул молока (MFGM) являются белково-липидным комплексом, в состав которого входят минеральные вещества, ферменты, нуклеиновые кислоты. Липидный компонент MFGM представлен фосфолипидами, ганглиозидами, цереброзидами, холестерином. Данные вещества являются основными компонентами клеточных мембран. Соотношение фосфолипиды/холестерин в мембране определяет ее главные свойства текучести и жесткости, что является важным для правильного функционирования клеток организма. Ганглиозиды и цереброзиды — основные липиды клеток нервной ткани, играют ключевую роль в развитии мозга. В случае искусственного вскармливания детей результатами многолетних клинических исследований подтверждено положительное влияние молочной смеси, содержащей MFGM (MFGM&milk fat), на развитие ребенка, сравнимое с грудным молоком.

Ключевые слова: дети раннего возраста, молочный жир, мембрана жировых глобул молока, заменители грудного молока, холестерин, фосфолипиды, ганглиозиды.

Numerous investigations show that breastfeeding exerts a long-term positive impact on children's health due to the unique composition of breast milk. The fat constituent of the latter, the major components of which are triglycerides, phospholipids, fatty acids, sterols — primarily cholesterol, makes a special contribution to a child's development. The fat fraction of breast milk represents fat globules. The nucleus of each globule contains triglycerides that are surrounded by a membrane. The milk fat globule membranes (MFGM) are a protein-lipid complex that contains mineral substances, enzymes, and nucleic acids. The MFGM lipid component represents phospholipids, gangliosides, cerebroside, and cholesterol. These substances are major components of cell membranes. The phospholipid/cholesterol ratio in the membrane determines its major properties of fluidity and hardness, which is important for the body's cells to function properly. Gangliosides and cerebroside, the major lipids of nervous tissue cells, play a key role in brain development. In a bottle-fed baby, MFGM-containing milk formula (MFGM&milk fat) has the same positive effect as breast milk on his development as confirmed by long-term clinical trials.

Key words: infants, milk fat, milk fat globule membrane, breast milk substitutes, cholesterol, phospholipids, gangliosides.

В ряде метааналитических исследований обсуждается благоприятное влияние грудного вскармливания на будущее развитие и показатели здоровья детей: уменьшение риска формирования кишечных, респираторных, аллергических заболеваний; обеспечение преимуществ физического и нервно-психического развития [1, 2]. Возможной причиной данного влияния является особый количественный и качественный состав белковой и жировой составляющей грудного молока по сравнению с заменителями грудного молока. Поэтому основной эталон качества заменителей грудного молока — материнское молоко. Исследовательской тенденцией в последние годы

стало изучение жирового компонента грудного молока, его качественного состава. Широко обсуждается влияние на развитие детей основных компонентов жировой составляющей грудного молока: триглицеридов, фосфолипидов, жирных кислот, стеролов, прежде всего холестерина.

Потребность в липидах высока уже во внутриутробном периоде развития. Источниками липидов для плода является кровь матери, а также плацента, где происходит активный синтез липидов, в том числе и *de novo* [3]. Причем активность образования жирных кислот в развивающейся плаценте намного превышает этот процесс в зрелом органе. Повышенный синтез жирных кислот в плаценте в начале ее развития в определенной мере связывают с высокой активностью пентозофосфатного цикла. Известен факт, что по количеству глюкозы, окисляющейся через этот цикл, плацента аналогична жировой ткани, которая характеризуется высокой скоростью образования липидов [4].

© Комарова О.Н., Хавкин А.И., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:35–41

Адрес для корреспонденции: Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., с.н.с. отдела гастроэнтерологии НИКИ педиатрии педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., рук. того же отдела
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Плацентарная ткань синтезирует нейтральные липиды, фосфоглицериды, сфинголипиды, ганглиозиды и другие гликолипиды [5]. Жировой компонент плаценты представлен на 2/3 фосфолипидами, на 1/3 — холестерином, а также гликолипидами (в основном ганглиозидами) и нейтральными липидами. Высокая потребность плода в фосфолипидах объясняется необходимостью синтеза внутриклеточных и цитоплазматических мембран, желчи, миелина, липопротеинов сыворотки крови и легочного сурфактанта. Фосфолипиды также выступают в качестве предшественников вторичных посредников клеточной регуляции. Чрезвычайно важные функции выполняют ганглиозиды: они принимают активное участие в процессах дифференциации и взаимного распознавания клеток, межклеточных контактах, адгезии, эндо- и экзоцитоза, служат рецепторами гормонов, медиаторов, антигенов, токсинов и других веществ. Холестерин в плаценте играет важную роль в формировании структуры плазматических и субклеточных мембран трофобласта, имеющих кардинальное значение в функционировании всего органа. Поступивший из материнской крови или образующийся в плаценте холестерин, помимо использования для синтеза гормонов, может переходить к плоду. Однако липиды из материнской крови и плаценты попадают к плоду только после предварительного их ферментативного расщепления [5].

Таким образом, во внутриутробном периоде для роста и развития плода необходимы липиды. Интенсивность их использования отражает уровень специфических белков, переносчиков жирных кислот (fatty acid binding protein) плаценты, который составляет 8% суммарного уровня всех цитоплазматических протеинов, что подчеркивает их важную роль в метаболических реакциях. Указанные белки участвуют в депонировании свободных жирных кислот с дальнейшим освобождением по мере необходимости, а также вовлекаются в активацию плацентарных ферментов липогенеза [6].

Во внеутробном периоде источником пищи для младенцев является грудное молоко. Содержание липидов в женском молоке колеблется, по данным разных авторов, в широких пределах — от 31–35 до 41–52 г/л [7]. Возможно, это связано с ошибками при сборе образцов молока, поскольку известно, что содержание жиров существенно ниже в «переднем» молоке (т.е. в молоке, выделяющемся в начале кормления младенца), чем в «заднем» молоке (выделяющемся в конце кормления). В то же время эти колебания могут быть связаны и с выраженной динамикой уровня жира в молоке с увеличением срока лактации: содержание жира в молоке выше на более поздних, чем на более ранних стадиях лактации. Вместе с тем средние значения содержания жира

в женском молоке (40–45 г/л) ненамного выше его уровня в коровьем молоке (30–35 г/л) [7]. Основными компонентами жировой составляющей грудного молока являются триглицериды, фосфолипиды, жирные кислоты, холестерин.

В грудном молоке жировая фракция представлена жировыми глобулами. Ядро каждой глобулы содержит триглицериды, которые окружены мембраной. Оболочка глобулы — мембрана жировых глобул молока (MFGM) имеет поликомпонентный состав (см. рисунок), представлена трехслойной мембраной. Два слоя мембраны — белково-липидные, на 60% состоят из мембранного белка, на 30% из липидов (фосфолипидов, ганглиозидов, цереброзидов, холестерина) и на 10% — из минорных компонентов (ферментов, нуклеиновых кислот, минеральных веществ).

В процессе развития промышленного производства заменителей грудного молока менялись представления об адаптации составляющих детских молочных смесей, в том числе и жирового компонента. Так, большинство заменителей грудного молока и в настоящее время не имеют в своем составе молочного жира из-за опасения вредного влияния его компонентов на здоровье ребенка. Чаще в составе большинства молочных смесей присутствуют различные комбинации растительных масел. Необходимость введения компонентов MFGM в состав заменителей грудного молока диктуется важными свойствами мембранных липидов и, конечно, стремлением достичь эталона — грудного молока.

Как известно, мембранные липиды формируют липидный бислой плазматической мембраны клетки наряду с молекулами белков, а также внутренние мембраны — оболочки ядер, митохондрий, лизосом — образуют лабиринт эндоплазматического ретикула, комплекс Гольджи. В плазматической мембране молекулы фосфолипидов расположены в два ряда — гидрофобными концами внутрь, гидрофильными головками к внутренней и внешней водной среде. Бислой фосфолипидов насквозь пронизан белковыми молекулами — интегральными белками. Внутри таких белковых молекул имеются каналы — поры,

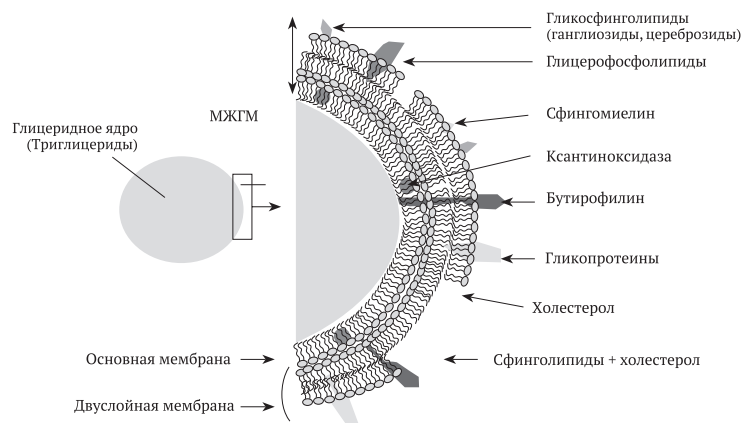


Рисунок. Мембрана жировых глобул молока (MFGM).

через которые проходят водорастворимые вещества. Другие белковые молекулы пронизывают бислой липидов наполовину с одной или с другой стороны (полуинтегральные белки). Молекулы липидов и белков удерживаются благодаря гидрофильно-гидрофобным взаимодействиям. В состав плазматической мембраны входят также полисахариды. Их короткие, сильно разветвленные молекулы ковалентно связаны с белками, образуя гликопротеины, или с липидами (гликолипиды: ганглиозиды и цереброзиды) [8].

Несмотря на поразительную схожесть различных мембран, построенных по принципу липидного бислоя с вмонтированными в него белками, физические и химические свойства разных мембран различаются. Это связано с различием общего количества и состава липидов, что определяет особые свойства мембран. Так, плазматическая мембрана содержит 35–40%, а мембраны митохондрий – 27–29% липидов. Самое высокое содержание липидов (до 80%) – в плазматической мембране шванновских клеток, образующих миелиновую оболочку нервов [8]. Основные липиды нервной ткани – сфингомиелины, холестерол, ганглиозиды, цереброзиды. Различие количественного и качественного липидного состава мембран напрямую связано с функциями, выполняемыми той или иной клеткой. Кроме того, различия наблюдаются и в жирнокислотном составе фосфолипидов и сфинголипидов. Составом липидов определяются основные свойства мембран – текучесть и жесткость.

При нормальной температуре и оптимальной концентрации веществ в окружающей среде (осмотическом давлении) мембрана представляет собой жидкокристаллическую структуру, обладающую определенной степенью текучести. Термин «текучесть» используется для описания степени неупорядоченности и физической подвижности внутри липидного бислоя мембран. Исследование искусственных липидных бислоев показало, что эти мембраны представляют собой двухмерную жидкость, обладающую вязкостью, сравнимой с вязкостью оливкового масла. В составе таких и естественных мембран молекулы липидов постоянно движутся с огромной скоростью, достигающей 2 мкм/с. Липидные молекулы двигаются вдоль липидного слоя, могут вращаться вокруг своей оси, а также переходить из слоя в слой с помощью специальных переносчиков (флип-флоп-переход) [8].

Белки, плавающие в «липидном озере», также обладают латеральной, продольной подвижностью, но скорость их перемещения в десятки и сотни раз ниже. Скорость перемещения молекул зависит от жирно-кислотного состава фосфолипидов и сфинголипидов. Так, при преобладании ненасыщенных жирных кислот в липидной молекуле над насыщенными – микровязкость меньше и, наоборот, при превалировании насыщенных жирных кислот микровязкость больше, что определяет соответственно большую и меньшую

текучесть мембраны. Таким образом, на текучесть мембраны влияют размеры углеводородных «хвостов» липидов, с увеличением длины которых мембрана становится более текучей. Кроме указанного, на текучесть мембран оказывает влияние плотность упаковки ее молекул, зависящая от пространственного расположения алифатических остатков ненасыщенных жирных кислот. Чем больше цис-конфигураций – «изломов», тем мембрана становится более рыхлой, а следовательно, и более текучей [8].

Текучесть мембраны изменяется под действием различных физических и химических факторов, что обеспечивает адаптивные перестройки в мембране и изменение активности мембраносвязанных белков, воспринимающих и передающих внешние сигналы. К числу таких молекул относятся рецепторные протеинкиназы и другие сенсоры, ионные каналы, белки-переносчики различных молекул. Изменение функционального состояния сенсорных белков влияет на экспрессию генов, отвечающих за адаптацию клеток к стрессовым условиям.

Для обеспечения правильного функционирования мембраны (внутриклеточная передача сигналов, метаболизм и т.п.) необходимо поддержание структуры клетки. Это может быть достигнуто при стабилизации текучести мембран. В составе биологических мембран особую роль модификатора бислоя играет холестерин. Холестерин придает мембране определенную жесткость за счет увеличения плотности «упаковки» молекул фосфолипидов. Так как молекулы липидов, в связи с текучестью мембраны, являются очень подвижными, холестерин служит своеобразным стопором, препятствующим перемещению полярных молекул из клетки в клетку, так как занимает свободное пространство между гидрофобными хвостами липидов.

Кроме того, в структуре плазматической мембраны есть особые участки, микродомены, обогащенные холестерином и гликосфинголипидами, – так называемые липидные рафты [9]. Эти участки координируют клеточные процессы, влияют на текучесть мембраны, служат организующими центрами для сборки сигнальных молекул, регулируют перемещение мембранных белков, рецепторов, а также нейротрансмиссию. Между белками рафта и остального бислоя происходит постоянный обмен: мембранные белки могут заходить внутрь рафтов и выходить наружу. Следует отметить, что для процесса, в котором взаимодействуют два мембранных белка, их одновременное присутствие в одном и том же рафте очень сильно увеличивает вероятность их столкновения. Поэтому некоторые мембранные рецепторы и сигнальные белки обособляются вместе именно в мембранных рафтах, причем передачу сигнала через эти белки можно прервать с помощью манипуляций, которые выводят холестерин из мембраны и разрушают рафты. Так, липидные рафты принимают участие во многих сигнальных путях клетки [8].

Таким образом, в мембранах клетки необходимо присутствие противоположных по своим свойствам липидов, с одной стороны, фосфолипидов, которые определяют текучие и пластические свойства мембран, с другой стороны, холестерина и сфингомиелина, которые придают мембране жесткость, стабилизируя ее текучесть. Клеточные мембраны отличаются друг от друга по составу липидов. Так, в цитоплазматической мембране отношение холестерин/фосфолипиды составляет 1, тогда как во внутренних мембранных структурах клетки это отношение увеличено в сторону фосфолипидов и составляет, например, в эндоплазматическом ретикулеуме 0,15, в митохондриях — 0,1 [8]. В целом, для плазматической мембраны характерно высокое содержание холестерина и сфинголипидов, а также преобладание насыщенных и моновенасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов, тогда как в митохондриях, эндоплазматической сети и других мембранных структурах клетки содержится мало холестерина и сфинголипидов и сравнительно много полиненасыщенных жирных кислот. В связи с этим мембраны внутренних структур клетки менее жесткие, чем плазматическая мембрана, они более «легкоплавки». Большая жесткость цитоплазматической мембраны обусловлена выполнением ее главной, барьерной функции.

Самые разные изменения в окружающей среде, в режиме питания, возрастные изменения метаболизма, опухолевые заболевания, инфекции приводят к изменениям в структуре мембран, которые, в свою очередь, вызывают нарушения нормального функционирования клеток. Поэтому высок интерес исследователей к изучению состава мембран клетки с целью выявления отклонений от нормы с последующей возможной коррекцией этих нарушений.

Для поддержания должного состава мембран клетки в любом возрасте необходимо правильное сбалансированное питание. Особенно это важно для детей раннего возраста — данный период жизни сопряжен с высокими темпами физического и психического развития. На сегодняшний день известно, что, например, дефицит жирных кислот и холестерина в пище нарушает липидный состав и функции мембран клеток. Поэтому важна дотация этих веществ с рационами питания.

Роль холестерина для организма человека огромна. Холестерин является основным стероидом, остальные стероиды — его производные. Растения, грибы и дрожжи не синтезируют холестерин, но образуют разнообразные фитостеролы и микостеролы, не усваиваемые организмом человека. Бактерии также не способны синтезировать стероиды. Холестерин характерен только для животных организмов и человека, он присутствует во всех мембранах их клеток и, как указано выше, влияет на структуру бислоя, увеличивая жесткость мембран.

Меньшая часть холестерина к нам поступает с пищей, большая его часть синтезируется в организме: в печени — более 50%, в тонкой кишке — 15 — 20%, в коже, коре надпочечников и половых железах — 30—35%. В крови 2/3 холестерина находится в этерифицированной форме и 1/3 — в виде свободного холестерина. Эфиры холестерина служат формой его депонирования в некоторых клетках (например, печени, коры надпочечников, половых желез). Из этих депо холестерин используется для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D₃.

Пищевым источником холестерина для детей раннего возраста является грудное молоко. У детей, находящихся на естественном вскармливании, отмечается более высокий уровень холестерина в крови, чем у детей, получающих детские молочные смеси [10]. Вместе с тем интересен тот факт, что профиль стероидов в заменителях грудного молока во многом зависит от вида и количества входящих в их состав жиров. Так, L. Claumarchirant и соавт. определяли содержание стероидов в 13 молочных детских смесях, присутствующих на европейском рынке, и оценивали объем потребления этих стероидов младенцами в возрасте от 0 до 6 мес. Общее содержание зоостероидов (стероидов животного происхождения) варьировало от 1,71 до 5,46 мг на 100 мл заменителя грудного молока, причем холестерин был основным зоостероидом (1,46—5,1 мг/100 мл). Количество холестерина в заменителях грудного молока было меньше, чем в грудном молоке, в котором оно составляет 4,3—29,2 мг/100 мл. Общее содержание фитостероидов было 3,1—5,0 мг/100 мл. Самые низкие показатели содержания холестерина в заменителях грудного молока находились в пределах 1,46 — 2,22 мг/100 мл. Во всех таких смесях основным источником жира были входящие в их состав растительные масла. Если рассматривать заменители грудного молока с точки зрения их состава, количество холестерина в них положительно коррелирует с присутствующими в композиции молочными ингредиентами (цельное молоко, молочные жиры, MFGM). Наиболее высокие показатели холестерина отмечались в смесях, которые содержали компоненты MFGM (производство Швеция, Испания) [11]. Это наблюдение подкрепляется также данными, опубликованными в работе F. scopesi и соавт. [12].

Учитывая устойчивые тенденции прошлого столетия к адаптации жирового компонента заменителей грудного молока с исключением молочного жира из-за опасения вредного влияния его компонентов на здоровье ребенка, возникает закономерный вопрос: существует ли связь между грудным вскармливанием и концентрацией холестерина в крови во взрослой жизни у людей, получавших в раннем детстве грудное молоко?

По данным метаанализа, включавшего 17 исследований (17 498 субъектов, 12 890 — грудное вскарм-

ливание, 4608 — вскармливание молочной смесью) [13], средний уровень общего холестерина был ниже ($P=0,037$) у лиц, получающих грудное вскармливание, чем у вскармливаемых молочными смесями (средняя разница — 0,04 ммоль/л; 95% ДИ). При этом не учитывалась социально-экономическая позиция, индекс массы тела, вредные привычки (в частности, курение). Результаты исследований продемонстрировали, что высокое потребление холестерина с грудным молоком ассоциируется с его низким содержанием в крови у взрослых. Авторы объясняют, что при кормлении грудным молоком снижается эндогенный синтез холестерина путем даун-регуляции печеночной гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазы. Это исследование показывает профилактический эффект грудного вскармливания в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Точно также D. Harit и соавт. утверждают, что в период раннего младенчества более высокий уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности в плазме младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, может быть физиологическим и благоприятным для когнитивного развития и программирования метаболизма липидов в последующей жизни [10]. Однако B. Kletzko и соавт. обнаружили некоторые расхождения по результатам различных исследований относительно отдаленных преимуществ грудного вскармливания в отношении состояния сердечно-сосудистой системы. Данные расхождения объясняются тем, что сложно доказать факт исключительно грудного вскармливания и продолжительность этого периода. В связи с этим авторы пришли к выводу, что влияние грудного вскармливания как фактора потребления холестерина на благополучие сердечно-сосудистой системы в долгосрочной перспективе еще не до конца установлено [14].

С другой стороны, фитостерины подавляют абсорбцию холестерина в кишечнике по конкурентному механизму, занимая пространство в мицеллах [13]. Таким образом, тенденцию к снижению концентрации холестерина в заменителях грудного молока следует воспринимать с осторожностью, поскольку в рамках программирования питания такая тенденция может препятствовать потенциальному благотворному эффекту.

Указания на неблагоприятное воздействие холестерина на показатели здоровья подразумевают возможное развитие атеросклероза и желчнокаменной болезни. Соотношение холестерин/фосфолипиды в составе липопротеидов плазмы крови, а также в составе желчи наряду с молекулярной массой липопротеидов предопределяет степень растворимости холестерина, его атерогенные свойства и степень литогенности желчи соответственно. Поэтому с точки зрения профилактики указанных заболеваний в рационе питания необходимо присутствие фосфо-

липидов, причем с преобладанием в их составе ненасыщенных жирных кислот, поскольку фосфолипиды являются более гидрофильными в сравнении с холестерином, «растворителями» для холестерина и других гидрофобных соединений. Так, фосфолипиды образуют поверхностный гидрофильный слой липопротеидов крови.

Среди мембранных липидов особое место принадлежит цереброзидам и ганглиозидам, относящимся к большой группе гликолипидов — жироподобных веществ, содержащих углеводный компонент. Гликолипиды представлены в основном в мембранах клеток нервной ткани. Ганглиозиды содержатся в ганглиозных клетках нервной ткани, а также в плазматических мембранах многих клеток — эритроцитов, гепатоцитов, клеток селезенки и других органов. Главная роль ганглиозидов определяется их участием в осуществлении межклеточных контактов, в процессах межклеточного распознавания, пролиферации, дифференциации клеток. Благодаря ганглиозидам происходит взаимодействие клетки с нейромедиаторами, гормонами, антителами, токсинами и катионами. Ганглиозиды имеют отношение ко всем основным функциям нейрона: проведению нервного импульса, медиации, синаптогенезу [15]. Снижение содержания ганглиозидов в ткани мозга при старении и при различных болезнях, связанных с нарушением функций ЦНС, является биохимическим критерием, позволяющим судить о степени дегенерации нервных клеток. Таким образом, ганглиозиды играют ключевую роль в развитии мозга, влияют на становление иммунной системы. Еще в работах прошлого столетия было показано, что экзогенные ганглиозиды при введении в организм могут включаться в структуру нейрональных мембран и вызывать динамические перестройки в эндогенных ганглиозидах [16].

Таким образом, приведенные данные бесспорно указывают на важность включения в рацион питания детей молочного жира и липидной составляющей мембран: фосфолипидов, холестерина, гликолипидов — цереброзидов и ганглиозидов. Состав грудного молока повторить полностью невозможно. Однако в случае искусственного вскармливания обоснование присутствия в составе детских смесей молочного жира и компонентов MFGM формирует новую концепцию в области создания молочных смесей; ее эффективность подтверждается результатами 6-летних клинических исследований [17].

В двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование были включены 160 младенцев в возрасте менее 2 мес, которых разделили на две группы: получающие смесь с компонентами **MFGM&milk fat** (1-я группа) и стандартную смесь (2-я группа) до достижения ими 6-месячного возраста. Контрольная (3-я) группа состояла из 80 детей, получавших естественное вскармливание. За период исследования была проведена оценка показателей физического раз-

вития и сферы мышления/познания у детей всех трех групп. Полученные результаты продемонстрировали, что статистически значимых различий по данным физического развития детей разных групп не было. В возрасте 12 мес при тестировании по шкале нервно-психического развития младенцев Н. Бейли (третье издание) показатели когнитивного развития детей, получавших молочную смесь с компонентами MFGM, были значительно выше, чем в группе детей, получавших стандартную молочную смесь ($105,8 \pm 9,2$ по сравнению с $101,8 \pm 8,0$; $P = 0,008$), и приближались к показателям детей, находившихся на грудном вскармливании (не было существенного различия: $106,4 \pm 9,5$; $P = 0,73$) [17]. Таким образом, дополнительное включение компонентов MFGM в детскую смесь уменьшает расхождение в когнитивном развитии между детьми, находящимися на естественном и искусственном вскармливании. Это было первое рандомизированное контролируемое исследование, которое показало столь выраженное положительное влияние вводимых в детские молочные смеси компонентов на когнитивные функции, измеренные по шкале Н. Бейли у доношенных детей.

В другом исследовании N. Timby и соавт. приме-

нение молочной смеси с компонентами MFGM, в отличие от смеси без MFGM, приводило к статистически значимому снижению частоты острого среднего отита в течение первого года жизни (1 к 9% соответственно; $P = 0,034$), которая не отличалась от контрольной группы младенцев, находящихся на грудном вскармливании (0%; $P = 1,0$) [18].

Результаты представленных исследований явились ключевым этапом разработки новой молочной смеси **Semper Baby Nutraderense 1** (торговая марка Semper) — первой и единственной в настоящее время молочной смеси с MFGM&milk fat (мембраны жировых глобул молока и молочный жир). Молочная смесь Semper Baby Nutraderense 1 является инновационной разработкой в области детской нутрициологии. Присутствие в составе данной смеси компонентов мембран жировых глобул молока (MFGM) и молочного жира в сочетании с другими необходимыми для здоровья ребенка компонентами (галактоолигосахаридами, нуклеотидами, полиненасыщенными жирными кислотами, альфа-лактальбумином), свойства которых подтверждены результатами многолетних клинических исследований, еще на один шаг приближает молочную смесь Semper Baby Nutraderense 1 к грудному молоку.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H. et al. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005; 115: 1367–1377.
- Arenz S., Ruckerl R., Koletzko B., von Kries R. Breastfeeding and childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1247–1256.
- Baschat A.A. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004; 111: 10: 1031–1041.
- Larqué E., Ruiz-Palacios M., Koletzko B. Placental regulation of fetal nutrient supply. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 3: 292–297.
- Coleman R.A. The role of placenta in lipid metabolism. *Seminars Perinatol* 1989; 13: 180–191.
- Das T., Sa G., Mukherjee M. Characterization of cardiac fatty acid-binding protein from human placenta. Comparison with placenta hepatic types. *Eur J Biochem* 1993; 211: 725–730.
- Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: ООО «МИА», 2009; 952. (Children's meals. Guide for physicians. V.A. Tutelyan, I.J. Kon (eds.) Moscow: "MIA", 2009; 952.)
- Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. М.: БИНОМ, 2011; 1: 694. (Nelson D., Cox M. Fundamentals of biochemistry Lehninger. Moscow: BINOM, 2011; 1: 694.)
- Silvius J.R. Role of cholesterol in lipid raft formation: lessons from lipid model systems. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1610: 2: 174–183.
- Harit D., Faridi M., Aggarwal A., Sharma S.B. Lipid profile of term infants on exclusive breastfeeding and mixed feeding: a comparative study. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 203–209.
- Claumarchirant L., Matencio E., Sanchez-Siles L.M. et al. Sterol Composition in Infant Formulas and Estimated Intake. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 32: 7245–7251.
- Scopesi F., Zunin P., Mazzella M. et al. 7-Ketocholesterol in human and adapted milk formulas. *Clin Nutr* 2002; 21: 379–384.
- Owen C.G., Whincup P.H., Kaye S.J. et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Nutr* 2008; 88: 305–314.
- Koletzko B., Agostoni C., Bergmann R. et al. Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1405–1415.
- Rotondo G., Meniero G., Toffano G. New perspectives in the treatment of hypoxic and ischemic brain damage: effect of gangliosides. *Aviat Space Environ Med* 1990; 61: 2: 162–164.
- Carolei A., Fieschi C., Bruno R., Toffano G. Monosialoganglioside GM1 in cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991; 3: 134–157.
- Timby N., Domellöf E., Hernell O. et al. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 4: 860–868.
- Timby N., Hernell O., Vaarala O. et al. Infections in Infants Fed Formula Supplemented With Bovine Milk Fat Globule Membranes. *JPGN* 2015; 60: 3: 384–389.

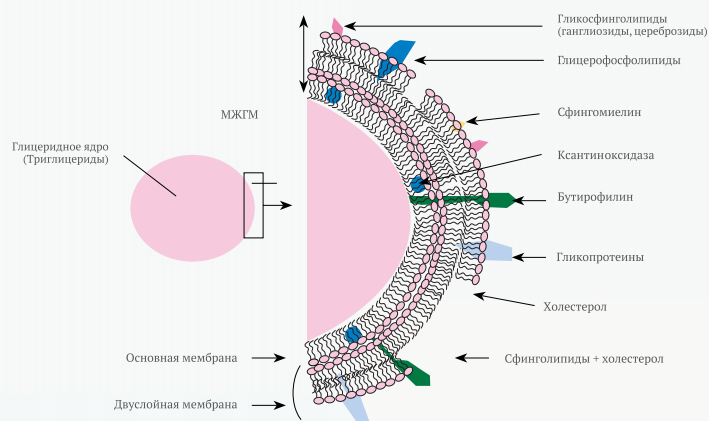
Поступила 29.02.16

Абсолютная инновация для Semper! Ещё ближе к грудному молоку!



- ♥ Semper Baby Nutrdefense 1 - новая молочная смесь с инновационной для Semper комбинацией компонентов MFGM & Milk Fat (мембрана жировых глобул молока и молочный жир).
- ♥ Компоненты MFGM & Milk Fat натуральным образом присутствуют в грудном молоке и крайне необходимы для здорового развития ребёнка.

Строение жировой глобулы молока



- ♥ Клинически доказано: использование молочной смеси с MFGM & Milk Fat снижает частоту инфекций* и достоверно увеличивает показатели когнитивного развития детей по сравнению с детьми, которые получали молочную смесь без MFGM.**



* Острый средний отит

** Timby N., Domellöf E., Hernell O., Domellöf M. Neurodevelopment, nutrition and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2014; 99(4):860-8

Церебральная гемодинамика у детей группы высокого риска в неонатальном периоде

Т.С. Тумаева, И.Ю. Рязина, Е.Э. Конакова, Ю.Р. Блохина

ГБУЗ РМ «Мордовский Республиканский клинический перинатальный центр»; ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», Саранск

Cerebral hemodynamics in high-risk infants during the neonatal period

T.S. Tumaeva, I.Yu. Ryazina, E.E. Konakova, Yu.R. Blokhina

Mordovian Republican Clinical Perinatal Center; Republican Children's Clinical Hospital, Saransk, Russia

Цель исследования. Оценить влияние осложненного перинатального периода на церебральную гемодинамику у новорожденных из группы высокого риска (перенесших гипоксию/ишемию, рожденных путем кесарева сечения). Исследованы структурные особенности головного мозга и церебральная гемодинамика у 690 детей, извлеченных различными способами родоразрешения при разных сроках гестации (из них 540 новорожденных перенесли гипоксию/ишемию).

Результаты. В первые сутки жизни у детей с отягощенным перинатальным периодом, особенно после кесарева сечения, формировались структурные изменения головного мозга и нарушения церебральной гемодинамики, коррелировавшие с тяжестью перенесенной гипоксии/ишемии, степенью недоношенности. На протяжении неонатального периода выявлен замедленный процесс восстановления церебральной гемодинамики у детей при сочетании воздействии повреждающих факторов.

Выводы. Осложненный перинатальный период, сочетанное влияние на плод и новорожденного гипоксии/ишемии, оперативного родоразрешения, недоношенности приводят к стойкому нарушению церебрального кровотока. Ранняя диагностика структурно-гемодинамических нарушений головного мозга дает основание для углубленного обследования ЦНС и эффективной медикаментозной коррекции с целью предотвращения декомпенсации и связанных с ней осложнений.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, кесарево сечение, гипоксия/ишемия, церебральная гемодинамика.

Objective. To estimate the impact of the complicated perinatal period on cerebral hemodynamics in high-risk neonates who have experienced hypoxia-ischemia and been born by caesarean section.

Patients and methods. Structural characteristics of the brain and its hemodynamics were examined in 690 neonates born by different modes of delivery at various gestational ages (out of them 540 neonates had experienced hypoxia-ischemia).

Results. In the first 24 hours of life, the babies with a compromised perinatal period, especially after caesarean section, developed structural changes in the brain and its hemodynamic disorders that were correlated with the severity of prior hypoxia-ischemia and the degree of prematurity. The neonatal period was marked by the delayed recovery of cerebral hemodynamics in infants exposed to a set of damaging factors.

Conclusion. The complicated perinatal period and the joint impact of hypoxia-ischemia, operative delivery, and preterm pregnancy on the fetus and the neonate result in persistent impairment of cerebral blood flow. The early diagnosis of brain structural and hemodynamic disorders serves as the basis for an in-depth examination of the central nervous system and for effective drug correction in order to prevent decompensation and its related complications.

Key words: newborns, premature newborns, cesarean section, hypoxia-ischemia, cerebral hemodynamics.

Развитие перинатологии как прикладной науки позволило значительно снизить показатели перинатальной смертности, улучшить демографическую ситуацию в стране [1–3]. В настоящее время одним из путей снижения частоты заболеваний перинатального периода признано родоразрешение путем кесарева сечения. Внедрение новых технологий в оперативном акушерстве позволило расширить показания к этой операции, прежде всего в интересах

плода [4]. При этом оперативное родоразрешение относится к интранатальному фактору риска, воздействие которого на организм новорожденного еще до конца не изучено [5–7]. Совершенствование реанимационной помощи и интенсивной терапии новорожденных сделало возможным выхаживание детей не только с различной патологией перинатального периода, но и глубоко недоношенных [8]. Следствием этого явилось увеличение заболеваемости в детском возрасте, в частности, со стороны ЦНС [9, 10].

Отклонения в становлении нервно-психических функций у детей привлекают в настоящее время все большее внимание исследователей с позиции взаимосвязи с осложненным ante-, интранатальным периодом развития организма, постнатальной дезадаптацией [11, 12]. Важнейшим показателем адекватно протекающего постнатального периода является перестройка различных звеньев гемодинамики, в том числе церебральной, зависящая от течения беременности, наличия гипоксии/ишемии, способа родоразрешения (естественного или оперативного),

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:42–49

Адрес для корреспонденции: Тумаева Татьяна Станиславовна — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики Мордовского республиканского клинического перинатального центра

Конакова Елена Эдуардовна — врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой диагностики того же учреждения

Блохина Юлия Рифадовна — врач ультразвуковой диагностики того же отделения

430013 Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Победы, д. 18

Рязина Ирина Юрьевна — врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой диагностики Детской республиканской клинической больницы 430032 Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Р. Люксембург, д. 15

гестационной зрелости новорожденного [13–16]. Цель настоящего исследования — оценить влияние осложненного перинатального периода на церебральную гемодинамику у новорожденных из группы высокого риска (перенесших гипоксию/ишемию и рожденных путем кесарева сечения).

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 690 детей, извлеченных различными способами родоразрешения при разных сроках гестации. В 1-ю группу вошли 290 детей (120 доношенных, 170 недоношенных), рожденных путем кесарева сечения и перенесших церебральную ишемию, во 2-ю группу — 150 детей после кесарева сечения на доношенном сроке 38–40 нед без явных клинических признаков церебральной ишемии, в 3-ю группу — 250 детей (150 доношенных, 100 недоношенных), рожденных естественным путем и перенесших гипоксию/ишемию. Критерии исключения: родовая травма, инфекционные заболевания, синдромальная форма патологии, врожденные аномалии развития. Контрольную (4-ю) группа составили 57 доношенных новорожденных от физиологичных беременности и родов, родившихся с оценкой по шкале Апгар не ниже 8/8 баллов.

Комплексное обследование новорожденных включало ультразвуковое исследование структуры головного мозга в В-режиме (нейросонография), доплерографию церебральных сосудов с применением цветового картирования и спектральной доплерографии, проведенных на приборах TOSHIBA APLIO MX и TOSHIBA VIAMO (Япония) с использованием мультисекторных конвексных, микроконвексных датчиков с частотой сканирования от 5 до 9 МГц. Сканирование осуществляли в стандартных плоскостях. Спектральную доплерографию проводили в интракраниальных артериях и венах с оценкой качественных и количественных характеристик, в том числе индекса резистентности RI, максимальной систолической $V_{\max}$ и диастолической $V_{\min}$ скоростей кровотока, которые определялись по пе-

редней, средней и задней мозговых артериям. С учетом малых различий исследуемых показателей в различных сосудистых бассейнах сравнительные характеристики количественной оценки приведены по передней мозговой артерии. Также оценивалась полноценность оттока по вене Галена.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica». Количественные показатели подвергались стандартному анализу по критерию Стьюдента с расчетом средней арифметической ($M \pm m$); для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 . Корреляционный анализ осуществляли по критерию линейной корреляции Пирсона в случае, если обе выборки имели нормальное распределение и линейную зависимость. В противном случае применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика детей, включенных в исследование, приведена в табл. 1. Значимых различий по половому составу, массе не отмечалось. Оценка по шкале Апгар была ниже у детей, перенесших гипоксию/ишемию, и коррелировала с тяжестью церебральной ишемии ($r_s=0,906$, $p=0,000$). По результатам комплексного клинко-инструментального обследования у детей 1-й и 3-й групп было диагностировано поражение ЦНС различной степени тяжести, что определялось длительностью синдрома угнетения, наличием неонатальных судорог, наличием и динамикой структурных изменений головного мозга по данным ультразвукового исследования. Большинство детей, перенесших церебральную ишемию, нуждались в проведении интенсивной терапии и выхаживания в условиях реанимации. Наиболее продолжительных реанимационных мероприятий, респираторной поддержки, зондового кормления потребовало состояние недоношенных детей, рожденных путем кесарева сечения ($p>0,05$).

Таблица 1. Клиническая характеристика детей, включенных в исследование

Показатели	1-я группа, n=290		2-я группа, n=150	3-я группа, n=250		4-я группа, n=57
	доношенные, n=120	недоношенные, n=170		доношенные, n=150	недоношенные, n=100	
Пол, абс.(%):						
мальчики	59(49)	75(44)	87(58)	81(54)	54(54)	27(46)
девочки	61(51)	95(56)	63(42)	69(46)	46(46)	30(53)
Масса, г:						
диапазон	2250–4550	860–3560	2388–4450	2330–4790	700–3210	2950–4110
$M \pm m$	3376,3 $\pm$ 160,5	2169,1 $\pm$ 46,1	3398,6 $\pm$ 144,7	3371,6 $\pm$ 144,3	2136,7 $\pm$ 54,1	3427,3 $\pm$ 160,5
Апгар:						
Баллы по шкале						
на 1-й минуте жизни	1–8	1–8	7–9	2–8	1–7	8–9
на 5-й минуте жизни	4–9	3–8	8–9	5–9	4–8	8–9
Церебральная ишемия I/II/III степени, %	39/42 /19	25/39/36	—	40/37/23	29/43/28	—

Первичная нейросонография и доплерография церебральных сосудов проведена всем новорожденным в 1–2-е сутки жизни. У детей основных групп, особенно недоношенных, преобладали изолированные ишемические изменения (табл. 2). Нарушения смешанного характера (ишемическо-геморрагические) были зарегистрированы только у детей 1-й группы (различия достоверны). Частота и характер структурных изменений находились в тесной связи с тяжестью гипоксически-ишемического поражения головного мозга ($\chi^2=56,18$; $p=0,000$). Выраженность повреждений головного мозга также зависела от тяжести перенесенной гипоксии/ишемии ($\chi^2=35,726$; $p=0,000$) и гестационного возраста обследованных детей ($\chi^2=46,844$; $p=0,000$). При сравнении доношенных новорожденных 1-й и 3-й групп с недоношенными тех же групп выявлено, что ишемические изменения легкой степени чаще формировались у доношенных детей ($\chi^2=43,330$ и $\chi^2=14,353$ при $p=0,000$ соответственно), а тяжелые повреждения, в частности смешанного характера, — у недоношенных, особенно рожденных путем кесарева сечения ($\chi^2=28,787$, $p=0,000$ и $\chi^2=11,265$, $p=0,004$ соответственно). Следует отметить, что сочетанные нарушения были более характерны для недоношенных детей с церебральной ишемией средней и тяжелой степени ($\chi^2=8,03$, $p=0,006$ и $\chi^2=12,04$, $p=0,001$ соответственно).

Одним из важнейших факторов, приводящих к структурным повреждениям головного мозга, является нарушение мозгового кровотока на фоне перенесенной гипоксии/ишемии. Гемодинамические изменения, возникающие при неблагоприятном течении перинатального периода и связанные с нарушением ауторегуляции церебрального кровотока, способствуют развитию геморрагических осложнений и последующих деструктивных изменений вещества мозга [17, 18]. Эффективное гемодинамическое обеспечение зависит от тонуса церебральных сосудов [19–21]. Согласно исследованиям последних лет здоровый

доношенный новорожденный рождается с высокой резистентностью сосудов, которая быстро снижается уже к концу первых суток жизни и стабилизируется к окончанию раннего неонатального периода (RI — 0,69–0,73). Физиологическая резистентность церебральных сосудов сопровождается относительным и непродолжительным повышением линейной скорости систолического кровотока в сочетании со снижением диастолического гемодинамического компонента. Данная реакция является приспособительной и связана с нарастанием парциального давления p_aO_2 , уменьшением p_aCO_2 крови после перехода к легочному дыханию, увеличением внутричерепного и системного венозного давления, а также с «обкрадыванием» через функционирующий открытый артериальный проток, но не сопровождается структурными изменениями головного мозга даже при высоких показателях сосудистой резистентности у ряда детей (RI может повышаться до 0,78) [19, 22, 23].

В нашем исследовании при оценке средних значений основных гемодинамических показателей сосудов артериального и венозного русла у всех детей, перенесших церебральную ишемию, вне зависимости от способа родоразрешения был выявлен ряд особенностей (табл. 3). По индексу RI можно было судить о более высоком тонусе артериальных сосудов у детей 1-й и 3-й групп, особенно недоношенных, но статистической значимости достигли различия показателей только у недоношенных после оперативного родоразрешения ($p<0,05$). При этом у всех недоношенных обращало на себя внимание значительное снижение линейных скоростей систолического и диастолического кровотока ($p<0,001$), что свидетельствовало о формировании патологических сосудистых реакций и, как следствие, преобладании ишемических процессов в ткани головного мозга ($r=0,925$; $p=0,000$). Вазомоторные нарушения затрагивали также венозный отток, характер изменений которого зависел от гестационного возраста

Таблица 2. Структурные изменения головного мозга по данным нейросонографии в раннем неонатальном периоде

Показатель	1-я группа, n=290		2-я группа, n=150	3-я группа, n=250		4-я группа, n=57
	доношенные, n=120	недоношенные, n=170		доношенные, n=150	недоношенные, n=100	
Норма, абс. (%)	20(16,7)	3(1,8)	48(32)	23(15,3)	3(3)	55(96,5)
	23(8)			26(10,4)		
χ^2 ; p	214,404; 0,000		68,717; 0,000	177,124; 0,000		
Изолированные ишемические изменения, абс. (%)	92(76,6)	146(85,8)	99(66)	122(81,3)	88(88)	2(3,5)
	238(82)			210(84)		
χ^2 ; p	137,853; 0,000		64,558; 0,000	140,731; 0,000		
Изменения смешанного характера, абс. (%)	8(6,7)	21(12,3)	3(2)	5(3,3)	9(9)	—
	29(10)			14(5,6)		
χ^2 ; p	9,382; 0,009			2,986; 0,225		

Примечание: Оценка достоверности различий с использованием критерия χ^2 проведена между 1-й — 3-й и 4-й группами.

новорожденных ($r_s=0,753$; $p=0,002$). У доношенных преобладало повышение линейных скоростей венозного кровотока ($p<0,05$), что свидетельствовало о переполнении венозного сосудистого русла. У недоношенных детей, напротив, отмечалась тенденция к снижению скорости венозного оттока, особенно у рожденных оперативным путем ($p>0,05$).

Полученные результаты оценки средних значений гемодинамических показателей, свидетельствовавшие о срыве процессов ауторегуляции церебральной гемодинамики у новорожденных с перенесенной гипоксией/ишемией, диктовали необходимость исследования изменений кровотока в зависимости от тяжести церебральной ишемии. Динамика изменений церебрального кровотока носила различный характер в зависимости от зрелости детей к моменту рождения и степени гипоксически-ишемического поражения головного мозга (табл. 4). При церебральной ишемии I степени тонус артериальных сосудов был в допустимых пределах как для доношенных, так и для недоношенных новорожденных (RI – 0,69–0,73). При этом систолическая и диастолическая скорости кровотока у доношенных были сопоставимы с аналогичными показателями контрольной группы, а у детей после кесарева сечения превышали их, особенно систолический компонент ($p<0,05$). Данный гемодинамический ответ в виде увеличения мозгового кровотока является следствием внутриутробной централизации кровообращения у новорожденных, перенесших церебральную ишемию, и отдельными авторами до определенных пределов рассматривается как компенсаторная реакция (при отсутствии

геморрагических осложнений, отека) [19, 24]. У недоношенных детей при относительно более высоком RI линейные скорости кровотока не достигали показателей у доношенных, что может свидетельствовать о недостаточности компенсаторных реакций у незрелых новорожденных, даже при легком поражении головного мозга.

Усугубление тяжести гипоксически-ишемических влияний способствовало усилению ишемических процессов в головном мозге, что сопровождалось значительным повышением тонуса сосудов, особенно у недоношенных после оперативных родов ($p<0,001$). При этом RI у 10–18% доношенных и у 15–23% недоношенных детей достигал очень высоких значений (0,8–1,0). На этом фоне зарегистрировано снижение линейных скоростей систолического и диастолического кровотока ($r_s=0,925$; $p=0,001$), что имело статистически значимые различия при легкой и тяжелой церебральной ишемии у детей, рожденных путем кесарева сечения, как доношенных, так и недоношенных. Наиболее низкие показатели диастолического кровотока ($V_{\min}$ 0,0–4,7 см/с), указывающие на выраженность ишемического процесса в головном мозге на фоне спазма сосудов, были зарегистрированы у 35 (20%) недоношенных после оперативных родов. У 10 (10%) недоношенных, рожденных естественным путем, были зарегистрированы минимальные показатели диастолического кровотока (1,6–4,7 см/с). Следует отметить, что у 6 (3,5%) недоношенных, рожденных путем кесарева сечения, на фоне прогрессирования тяжести церебральной ишемии и, очевидно, срыва процессов ауторегуляции мозгового кровотока выявлена парадоксальная

Таблица 3. Анализ некоторых показателей церебрального кровотока в раннем неонатальном периоде (диапазон, $M \pm m$)

Показатели	1-я группа, $n=290$		2-я группа, $n=150$	3-я группа, $n=250$		4-я группа, $n=57$
	доношенные, $n=120$	недоношенные, $n=170$		доношенные, $n=150$	недоношенные, $n=100$	
$V_{\max}$, см/с	14,5–78,5	13,1–57,2	22,2–58,6	23,0–70,0	17,1–47,5	29,0–61,1
	40,3 $\pm$ 1,36	31,1 $\pm$ 0,69 [#]	40,1 $\pm$ 1,14	38,9 $\pm$ 1,13	30,6 $\pm$ 1,16 [#]	39,7 $\pm$ 1,21
	34,6 $\pm$ 0,86 [#]			35,6 $\pm$ 0,93 [*]		
$V_{\min}$, см/с	4,7–21,8	0,0–20,3	7,0–21,6	2,3–22,2	1,6–13,3	5,7–18,0
	11,2 $\pm$ 0,51	8,5 $\pm$ 0,28 [#]	11,5 $\pm$ 0,42	10,9 $\pm$ 0,52	8,3 $\pm$ 0,42 [#]	11,7 $\pm$ 0,57
	9,6 $\pm$ 0,33 ^{**}			9,9 $\pm$ 0,38 [*]		
RI	0,55–0,85	0,47–1,0	0,6–0,8	0,54–0,91	0,58–1,0	0,58–0,81
	0,71 $\pm$ 0,00	0,74 $\pm$ 0,01 [*]	0,69 $\pm$ 0,01	0,72 $\pm$ 0,00	0,73 $\pm$ 0,01	0,70 $\pm$ 0,01
	0,73 $\pm$ 0,01			0,73 $\pm$ 0,01		
V венозного оттока, см/с	3,9–10,0	1,4–11,7	4,2–9,7	4,0–19,0	3,0–10,4	4,2–7,0
	6,1 $\pm$ 0,19 [*]	5,1 $\pm$ 0,12	5,6 $\pm$ 0,11	6,4 $\pm$ 0,24 [*]	5,4 $\pm$ 0,19	5,5 $\pm$ 0,13
	5,8 $\pm$ 0,17			5,9 $\pm$ 0,16		

Примечание: Достоверность различий показателей у детей основных групп от контрольной группы:

* – $p<0,05$;

** – $p<0,005$;

– $p<0,001$.

сосудистая реакция в виде снижения тонуса сосудов (RI снижался до 0,47–0,55), сопровождавшегося отеком головного мозга, формированием внутричерепных кровоизлияний ($r_s=0,849$, $p=0,002$).

При оценке изменений венозного оттока в зависимости от тяжести церебрального поражения наиболее значимые нарушения были зарегистрированы у детей после кесарева сечения, особенно недоношенных. Выявлена общая тенденция к снижению линейных скоростей венозного оттока, что связывают с парали-

тическим расширением вен постгипоксического генеза и явлениями стаза крови, вплоть до развития венозных инфарктов мозга [25]. Следует отметить, что у доношенных скоростные показатели не опускались ниже 3,9–4,1 см/с, в то время как у недоношенных после оперативных родов зарегистрированы самые низкие показатели венозного оттока (1,4–3,5 см/с), что создавало фон для развития геморрагических осложнений. Повышение линейной скорости венозного оттока зарегистрировано у 27–35% доношенных

Таблица 4. Анализ изменений показателей церебрального кровотока у детей 1-й и 3-й групп в зависимости от тяжести церебральной ишемии (диапазон, $M \pm m$)

Показатели	1-я группа, $n=290$		3-я группа, $n=250$	
	доношенные, $n=120$	недоношенные, $n=170$	доношенные, $n=150$	недоношенные, $n=100$
$V_{\max}$, см/с				
Церебральная ишемия:				
I степень	14,5–78,5 45,2 $\pm$ 1,91	21,7–62,6 36,5 $\pm$ 2,15	23,4–70,8 39,1 $\pm$ 2,23	21,5–41,6 31,1 $\pm$ 1,95
II степень	23,6–59,1 35,9 $\pm$ 1,34**	16,3–50,2 31,5 $\pm$ 1,05*	25,3–54,0 38,7 $\pm$ 1,59	21,8–47,5 31,0 $\pm$ 1,68
III степень	20,0–42,1 34,7 $\pm$ 2,08**	13,5–59,2 29,2 $\pm$ 1,51*	24,0–59,0 38,9 $\pm$ 2,32	17,3–41,2 30,7 $\pm$ 1,24
$V_{\min}$, см/с				
Церебральная ишемия:				
I степень	8,0–21,8 13,5 $\pm$ 0,68	5,0–20,3 10,9 $\pm$ 0,74	4,8–22,2 11,8 $\pm$ 1,03	5,1–11,0 8,3 $\pm$ 0,81
II степень	4,7–18,0 10,1 $\pm$ 0,61#	2,4–17,0 8,8 $\pm$ 0,51*	5,2–21,0 11,4 $\pm$ 0,71	4,7–12,8 8,3 $\pm$ 0,44
III степень	5,2–13,8 9,4 $\pm$ 0,89#	0,0–17,0 6,8 $\pm$ 0,51#	2,3–16,0 9,1 $\pm$ 0,84*	1,6–13,3 8,2 $\pm$ 1,18
RI				
Церебральная ишемия:				
I степень	0,59–0,84 0,69 $\pm$ 0,01	0,58–0,8 0,70 $\pm$ 0,01	0,61–0,87 0,71 $\pm$ 0,01	0,64–0,8 0,72 $\pm$ 0,02
II степень	0,55–0,81 0,70 $\pm$ 0,02	0,53–0,92 0,72 $\pm$ 0,01	0,54–0,86 0,70 $\pm$ 0,02	0,65–0,79 0,73 $\pm$ 0,01
III степень	0,61–0,85 0,74 $\pm$ 0,02*	0,47–1,0 0,77 $\pm$ 0,01#	0,7–0,91 0,75 $\pm$ 0,01	0,58–1,0 0,76 $\pm$ 0,03
V венозного оттока, см/с				
Церебральная ишемия:				
I степень	4,0–10,0 6,5 $\pm$ 0,31	2,7–9,0 5,7 $\pm$ 0,34	4,0–12,0 6,3 $\pm$ 0,43	4,2–6,2 5,3 $\pm$ 0,27
II степень	4,0–9,9 5,8 $\pm$ 0,26	2,9–11,7 5,2 $\pm$ 0,19	4,0–9,4 6,3 $\pm$ 0,33	3,0–7,0 5,2 $\pm$ 0,24
III степень	3,9–6,8 5,4 $\pm$ 0,29*	1,4–11,2 4,6 $\pm$ 0,25*	4,1–19,0 6,7 $\pm$ 0,56	3,3–10,4 5,9 $\pm$ 0,24

Примечание: Достоверность различий показателей в подгруппе в зависимости от степени церебральной ишемии:

* – $p<0,05$;

** – $p<0,005$;

– $p<0,001$.

новорожденных (от 6,8 до 19,0 см/с) и у 20–25% недоношенных (от 6,2 до 11,7 см/с) и коррелировало с повышением линейной систолической скорости артериального кровотока ($r=0,788$, $p=0,003$). Таким образом, выявлено негативное влияние отягощенного анте- и интранатального периода на церебральную гемодинамику у детей группы риска в раннем неонатальном периоде.

Динамический контроль становления церебральной гемодинамики проводился в возрасте 7, 14 и 21 сут. На протяжении первого месяца жизни регистрировалось закономерное повышение линейных

показателей кровотока у детей всех групп (табл. 5). При этом к окончанию неонатального периода у детей 1-й группы и недоношенных 3-й группы сохранялись повышенные резистивные характеристики церебрального сосудистого русла, что формировало более низкие показатели диастолического кровотока ($V_{\min}$), особенно у недоношенных после кесарева сечения ($p<0,05$). Резистивный характер артериального кровотока поддерживал венозную дисфункцию, которая способствовала значительному снижению средних показателей линейной скорости венозного оттока у детей после оперативного родоразрешения

Таблица 5. Динамика изменений количественных показателей мозгового кровотока на протяжении 1-го месяца жизни (диапазон, $M\pm m$)

Показатель	1-я группа, <i>n</i> =290		2-я группа, <i>n</i> =150	3-я группа, <i>n</i> =250		4-я группа, <i>n</i> =57
	доношенные, <i>n</i> =120	недоношенные, <i>n</i> =170		доношенные, <i>n</i> =150	недоношенные, <i>n</i> =100	
7 дней жизни						
Артериальный кровоток						
<i>V</i> _{max} , см/с	32,8–72,6 49,6±1,48*	28,2–78,5 45,7±1,11	17,9–64,4 43,1±1,19	28,3–73,4 52,0±2,75*	32,4–78,5 48,8±2,96	24,8–52,4 43,2±2,23
	47,4±0,96			50,5±2,06		
<i>V</i> _{min} , см/с	7,4–28,5 14,0±0,77	3,9–20,8 11,2±0,45	5,3–21,2 13,5±0,57	5,9–26,5 14,0±0,88	6,3–22,2 12,8±0,91	4,8–17,3 12,8±0,95
	12,2±0,43			13,5±0,64		
RI	0,59–0,83 0,71±0,01	0,6–0,92 0,76±0,00 [#]	0,6–0,76 0,69±0,01	0,62–0,82 0,72±0,01	0,65–0,85 0,73±0,01	0,65–0,81 0,70±0,01
	0,74±0,00*			0,72±0,01		
Венозный кровоток						
<i>V</i> , см/с	4,8–12,2 7,0±0,29*	3,2–10,2 6,5±0,24	4,7–8,0 6,2±0,13	4,0–11,9 7,2±0,35*	4,2–11,7 6,9±0,34	4,8–8,9 6,1±0,26
	6,7±0,18			7,0±0,25*		
14–21-й день жизни						
Артериальный кровоток						
<i>V</i> _{max} , см/с	26,8–78,3 52,7±1,58	16,0–73,6 51,3±1,13	50,8±0,58	41,7–78,5 53,4±2,05	19,6–78,5 50,3±1,76	51,3±0,76
	51,7±0,77			50,9±1,34		
<i>V</i> _{min} , см/с	7,2–23,6 13,5±0,56	3,7–20,8 11,8±0,41*	14,1±0,24	10,3–28,6 15,3±0,92	6,3–22,8 13,2±0,62	13,8±0,68
	12,2±0,28*			14,0±0,51		
RI	0,61–0,84 0,74±0,01*	0,62–0,93 0,77±0,00 [#]	0,63–0,80 0,70±0,02	0,6–0,81 0,71±0,01	0,59–0,94 0,74±0,01*	0,62–0,81 0,71±0,01
	0,76±0,01 [#]			0,73±0,01		
Венозный кровоток						
<i>V</i> , см/с	4,2–11,9 7,6±0,26 [#]	3,2–17,6 7,8±0,25**	6,2–12,3 9,1±0,76	4,8–13,8 8,3±0,34	5,2–18,3 8,1±0,36**	7,8–10,6 8,9±0,19
	7,8±0,16 [#]			8,2±0,25**		

Примечание: Достоверность различий показателей у детей основных групп от контрольной группы:

* – $p<0,05$;

** – $p<0,005$;

– $p<0,001$.

и у недоношенных 3-й группы. Таким образом, динамический контроль на протяжении неонатального периода позволил выявить замедленный процесс восстановления церебральной гемодинамики у детей с осложненным перинатальным периодом, особенно при сочетанном воздействии повреждающих факторов (негативное влияние гипоксии/ишемии, рождение оперативным путем, недоношенность).

Заключение

Неблагоприятное течение перинатального периода, особенно при сочетанном влиянии на организм плода и новорожденного гипоксии/ишемии, оперативного родоразрешения, недоношенной беременности, может приводить к стойкому нарушению церебрального кровотока. Углубленное исследование различных звеньев гемодинамической адаптации, в частности кровоснабжения мозга с оценкой каче-

ственных и количественных показателей, дает возможность раннего выявления нарушений постнатальной перестройки гемодинамики (нарушение резистентности сосудистого русла, изменение линейных характеристик артериального и венозного кровотока). Дети, рожденные путем кесарева сечения и перенесшие гипоксию/ишемию, особенно недоношенные, составляют группу высокого риска по развитию дезадаптации в перинатальном периоде и формированию патологических состояний в последующие возрастные периоды. Ранняя диагностика структурно-гемодинамических нарушений головного мозга дает основание для своевременного расширенного обследования ЦНС и возможность эффективной медикаментозной коррекции дисфункциональных состояний с целью предотвращения декомпенсации и связанных с ней осложнений, что направлено на улучшение неврологического статуса детей из группы высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Стародубов В.И., Цыбульская И.С., Суханова Л.П. Охрана здоровья матери и ребенка как приоритетная проблема современной России. Современные медицинские технологии 2009; 2: 11–16. (Starodubov V.I., Tsybul'skaya I.S., Sukhanova L.P. Maternal and child health as a priority problem of modern Russia. Sovremennye meditsinskie tekhnologii 2009; 2: 11–16.)
2. Суханова Л.П., Кузнецова Т.В. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России (по данным анализа статистических форм №№13,32). Социальные аспекты здоровья населения 2010; 4: 16. [http://vestnik.mednet.ru/component/option,com_weblinks/Itemid,23/lang,ru/](http://vestnik.mednet.ru/component/option,com_weblinks/Itemid,23/lang,ru/(Sukhanova L.P., Kuznetsova T.V. Perinatal problems of reproduction of the population of Russia (according to the analysis of statistical forms №№13,32). Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya 2010; 4: 16. http://vestnik.mednet.ru/component/option,com_weblinks/Itemid,23/lang,ru/)) (Sukhanova L.P., Kuznetsova T.V. Perinatal problems of reproduction of the population of Russia (according to the analysis of statistical forms №№13,32). Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya 2010; 4: 16. http://vestnik.mednet.ru/component/option,com_weblinks/Itemid,23/lang,ru/)
3. Raju Tonse N.K., Ariagno R.L., Higgins R. et al. Research in Neonatology for the 21st Century. Pediatrics 2005; 115: 468–474.
4. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г. и др. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 656. (Savel'eva G.M., Shalina R.I., Sichinava L.G. et al. Obstetrics. M.: GEHOTAL-Media, 2010; 656.)
5. Степаненко Т.А., Павлова Т.В., Петрухин В.А. и др. Проблемы перинатальных потерь при операции кесарева сечения. Системный анализ и управление в биомедицинских системах 2009; 8: 1: 41–44. (Stepanenko T.A., Pavlova T.V., Petrukhin V.A. et al. Problems of perinatal loss at caesarean section. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh 2009; 8: 1: 41–44.)
6. Signore C., Klebanoff M. Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery. Clin Perinatol 2008; 35: 2: 361–371.
7. Bodner K., Wierrani F., Grunberger W. et al. Influence of the mode of delivery on maternal and neonatal outcomes: a comparison between elective cesarean section and planned vaginal delivery in a low-risk obstetric population. Arch Gynecol Obstet 2011; 283:1193–1198.
8. Кулаков В.И., Барашнев В.И. Новорожденные высокого риска. М.: ГЭОТАР-Медиа 2006: 528. (Kulakov V.I., Barashnev V.I. Newborns at high risk. M.: GEHOTAL-Media 2006: 528.)
9. Суханова Л.П. Здоровье новорожденных детей России. М.: Канон+ 2007; 324. (Sukhanova L.P. Health Russian newborns. M.: Kanon+ 2007; 324.)
10. Гавриков Л.К., Прохорова Л.И., Давыдова А.Н. и др. Изучение особенностей формирования соматической патологии у детей с перинатальными нарушениями церебральных механизмов регуляции. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН 2009; 4: 37–40. (Gavrikov L.K., Prokhorova L.I., Davydova A.N. et al. The study of the formation of somatic pathology in children with perinatal lesions of the cerebral mechanisms of regulation. Byulleten' Volgogradskogo nauchnogo tsentra RAMN 2009; 4: 37–40.)
11. Соколовская Т.А. Влияние перинатальной патологии на заболеваемость и инвалидизацию детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009; 25. (Sokolovskaya T.A. Influence of perinatal pathology morbidity and disability of children. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2009; 25.)
12. Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Горбунов А.В. и др. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения. Педиатрия 2011; 90: 1: 66–70. (Medvedev M.I., Degtyareva M.G., Gorbunov A.V. et al. The consequences of perinatal hypoxic-ischemic brain damage in preterm infants: diagnosis and principles of rehabilitation treatment. Peditriya 2011; 90: 1: 66–70.)
13. Зедгенизова Е.В., Иванов Д.О., Прийма Н.Ф. и др. Особенности показателей мозгового кровотока и центральной гемодинамики у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова 2012; 3: 76–82. (Zedgenizova E.V., Ivanov D.O., Prijma N.F. et al. Features indices of cerebral blood flow and central hemodynamics in children born with intrauterine growth retardation. Byulleten' federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i ehndokrinologii im. V.A. Almazova 2012; 3: 76–82.)
14. Gerda van Wezel-Meijler. Neonatal cranial ultrasonography. Springer, 2007; 168.
15. Benavides-Serralde A., Scheier M., Cruz-Martinez R. et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery

- flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 71: 4: 274–280.
16. *Fujioka T., Takami T., Ishii H. et al.* Difference in Cerebral and Peripheral Hemodynamics among Term and Preterm Infants during the First Three Days of Life. *Neonatology* 2014; 106: 3:181–187.
 17. *Подлевских Т.С., Попова И.В., Токарев А.Н. и др.* Клинико-диагностическая характеристика внутрижелудочковых кровоизлияний в неонатальном периоде. *Детская больница* 2012; 1: 35–39. (Podlevskikh T.S., Popova I.V., Tokarev A.N. et al. Clinical and diagnostic characteristics of intraventricular hemorrhage in the neonatal period. *Detskaya bol'nitsa* 2012; 1: 35–39.)
 18. *Michoulas A., Basheer S.N., Roland E.H. et al.* The role of hypoxia-ischemia in term newborns with arterial stroke. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 4: 254–258.
 19. *Зубарева Е.А.* Комплексная ультразвуковая оценка перинатальных цереброваскулярных нарушений у детей первого года жизни. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2006; 55. (Zubareva E.A. Complex ultrasonic estimation of perinatal cerebrovascular disorders in children in the first year of life. *Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moskva*, 2006; 55.)
 20. *Liu J., Cao Y.H., Meng F.H. et al.* The Role and Mechanism of IL-6, IL-8 and TNF- α for Regulating Cerebral Hemodynamics in Term Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2007; 8: 1: 63–66.
 21. *Brew N., Walker D., Wong Flora Y.* Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. *American Journal of Physiology* 2014; 306: 11: 773–786.
 22. *Liu J., Li J., Gu M.* The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Trop Pediatr* 2007; 53: 1: 44–48.
 23. *Nade'ge Roche-Labarbe, Fenoglio A., Aggarwal A. et al.* Near-infrared spectroscopy assessment of cerebral oxygen metabolism in the developing premature brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2012; 32: 481–488.
 24. *Рычкова И.В., Зубарева Е.А., Зубарев А.Р.* Транскраниальное дуплексное сканирование у детей (возрастные особенности артериального кровотока). *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2005; 4: 52–57. (Rychkova I.V., Zubareva E.A., Zubarev A.R. Transcranial duplex scanning in children (age characteristics of blood flow). *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2005; 4: 52–57.)
 25. *Долгих Г.Б.* Транскраниальная доплерография в диагностике венозных дистоний у детей грудного возраста. *Педиатрия* 2006; 3: 30–34. (Dolgikh G.B. Transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of venous dystonia in infants. *Pediatrics* 2006; 3: 30–34.)

Поступила 07.04.15

Определение концентрации нейронспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубоконедоношенных детей

Л.Н. Захарова, О.А. Краева, Г.Н. Чистякова

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

Evaluation of neuron-specific factors in the diagnostics of organic CNS damage in extremely preterm infants

L.N. Zakharova, O.A. Kraeva, G.N. Chistyakova

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Yekaterinburg

Целью работы явилось изучение прогностической роли в формировании органической патологии ЦНС нейронспецифических факторов: нейротрофического фактора мозга (BDNF), васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и нейронспецифической енолазы (NSE) у глубоконедоношенных детей к корригированному возрасту 1 год. Методом иммуноферментного анализа в пуповинной крови при рождении в периферической крови на 7-е сутки жизни и в 40 нед постконцептуального возраста показано, что у пациентов с сформировавшимся органическим поражением мозга содержание BDNF ниже, а уровень VEGF выше, чем у пациентов при транзитном поражении мозга ($p < 0,05$). Содержание NSE в пуповинной крови у детей с исходом в органическое поражение ЦНС превышало таковое у детей с транзитным поражением. Выявлена тесная корреляционная зависимость между снижением значений BDNF, повышением VEGF и развитием органического поражения ЦНС у глубоконедоношенных детей в корригированном возрасте 1 год ($R = -0,75$, $R = -0,64$).

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети, гипоксическое поражение мозга, органическое поражение мозга, нейронспецифическая енолаза, нейротрофический фактор мозга, васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов.

Objective: to study the prognostic role of neuron-specific factors, such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), vascular endothelial growth factor (VEGF), and neuron-specific enolase (NSE) in the development of organic central nervous system (CNS) damage in extremely preterm infants at 1-year corrected age. Enzyme immunoassay was used to measure umbilical cord blood at birth, peripheral blood at 7 days of life and at 40 weeks post-conceptual age. It was shown that BDNF was lower and VEGF was higher in the patients who had developed organic brain damage than in those who had transient brain damage ($p < 0,05$). The umbilical cord blood content of NSE in the infants with organic CNS damage exceeded that in those with transient brain damage. There was a close correlation between decreased BDNF, increased VEGF, and the developed organic CNS damage in extremely preterm infants at 1-year corrected age ($R = -0,75$, $R = -0,64$).

Key words: extremely preterm children, hypoxic brain damage, organic brain damage, neuron-specific enolase, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor.

Приоритетным направлением прикладной медицинской науки является задача улучшения исходов у выживших детей с экстремально низкой массой тела. В Российской Федерации формирование тяжелой психоневрологической патологии у глубоконедоношенных детей представлено в широком диапазоне: от 12 до 50% [1]. Частота эмоционального и неврологического дефицита в долгосрочном прогнозе у данной категории детей может достигать 100% [2]. Такие тяжелые исходы, как задержка умственного развития, детский церебральный паралич, глухота, остаются на стабильно высоком уровне [3].

Клиническая картина в неонатальном периоде не всегда определяет прогноз для ребенка. Помимо прочих факторов, исход зависит от генетически обусловленного резерва нейропластичности, обеспечивающего не только восстановление поврежденных структур, но также и созревание и адекватное функционирование нервной системы глубоконедоношенного ребенка [4]. Одним из маркеров разрушения нервной ткани является нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE), ее γ -субъединица. Она представляет собой гликолитический фермент, состоящий из димеров, и определяется в высоких концентрациях преимущественно в нейронах и нейроэндокринных клетках. Повышение уровня NSE при повреждении мозга, как правило, прогнозирует неврологический дефицит [5–7].

Фактором, отражающим репаративные процессы в мозге, служит нейротрофический фактор мозга — BDNF (англ. brain-derived neurotrophic factor). BDNF — белок, состоящий из 119 аминокислотных остатков, кодируемый соответствующим геном и относящийся к классу цитокинов, семейству факто-

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:50–55

Адрес для корреспонденции: Захарова Лидия Николаевна — и.о. научного сотрудника отделения по изучению физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Краева Ольга Александровна — к.м.н., рук. того же отделения

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

620028 Екатеринбург, ул.Репина, д.1

ров роста. Синтез его происходит преимущественно в нейрональных и глиальных клетках мозга. Функция BDNF заключается в образовании новых полисинаптических связей при морфологическом повреждении и регрессе неврологических нарушений. Особый интерес представляет изучение этого своеобразного индикатора повреждения мозга у глубоконедоношенных детей.

Практически каждый недоношенный ребенок антенатально развивается в условиях внутриутробной гипоксии [8]. Вне зависимости от этиологии внутриутробной гипоксии ее патологическое действие на плод развивается по одному сценарию и сопровождается нарушением развития, созревания мозга, провоцируя возникновение гипоксически-ишемической энцефалопатии в постнатальном периоде. Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС у глубоконедоношенных новорожденных достигает 100% [9].

Другим важным маркером динамики перинатального повреждения мозга и восстановительных процессов служит васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) – гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор, содержащий 226 аминокислот [10]. Он не только оказывает влияние на процессы васкулогенеза (образование сосудов из предшественников эндотелиальных клеток у эмбриона) и ангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов в существующей сосудистой системе), но и осуществляет поддержку незрелых сосудов. Синтез VEGF может происходить в клетках различных типов, в том числе в эндотелиальных, тучных клетках и макрофагах. В патологических условиях VEGF вовлечен в изменение функций гематоэнцефалического барьера. Поскольку восстановление морфологической структуры мозга ассоциировано с усилением ангиогенеза, синергизм BDNF и VEGF влияет на индукцию восстановления структуры ЦНС. Уровень, динамика и соотношение нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы могут служить информативными маркерами различной степени нарушений и прогноза гипоксических повреждений мозга у глубоконедоношенных детей.

Цель исследования: изучить содержание и прогностическое значение определения уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF), васкулоэндотелиаль-

ного фактора роста (VEGF) и нейронспецифической енолазы (NSE) у глубоконедоношенных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Первую группу сравнения составили 26 детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Во 2-ю группу сравнения вошли 30 детей с очень низкой массой тела при рождении. Средний гестационный возраст детей 1-й группы составил $26,58 \pm 0,8$ нед, 2-й группы – $31,8 \pm 0,6$ нед ($p=0,01$). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила $4,00 \pm 1,16$ и $5,25 \pm 0,68$ балла ($p=0,007$) соответственно. На 5-й минуте жизни оценка по шкале Апгар также имела достоверные различия: $5,95 \pm 0,47$ и $6,75 \pm 0,44$ балла ($p=0,008$) соответственно. Показатели физического развития глубоконедоношенных детей существенно различались (табл. 1).

Контрольная (3-я) группа была сформирована из 30 здоровых детей, родившихся в сроке доношенной беременности. Контрольная группа служила эталоном нормативных лабораторных показателей, полученных в нашем институте. Дети контрольной группы родились от здоровых женщин, внутриутробно развивались при неосложненном течении беременности и были выписаны домой на 5–7-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. Физическое и психомоторное развитие их на первом году жизни не имело отклонений.

Состояние недоношенных детей оценивалось с учетом скорректированного и постконцептуального возраста. Корректированный возраст – это возраст, когда из календарного возраста (числа месяцев, недель с момента рождения) вычитают число недель, недостающих до нормального срока рождения (40 нед). Постконцептуальный возраст – общее число недель внутриутробного и календарного возраста. Все пациенты наблюдались с момента рождения до скорректированного возраста 1 год (15–18 мес календарного возраста). В скорректированном возрасте 1 год каждая из групп сравнения была разделена на две подгруппы в зависимости от исходов перинатального повреждения центральной нервной системы: А – органическое повреждение ЦНС, Б – транзиторное повреждение ЦНС. Далее ретроспективно были проанализированы показатели нейронспецифических факторов в подгруппах: 1А ($n=6$), 1Б ($n=20$), 2А ($n=5$), 2Б ($n=25$). Для диагностики поражений ЦНС использовалась «Классификация

Таблица 1. Антропометрические параметры недоношенных новорожденных ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа, $n=26$	2-я группа, $n=30$	Уровень значимости (p)
Масса тела, г	$814,40 \pm 104,54$	$1330,50 \pm 278,92$	$<0,001$
Длина тела, см	$32,50 \pm 2,45$	$38,21 \pm 2,65$	$0,008$
Окружность головы, см	$20,0 \pm 1,09$	$27,25 \pm 2,34$	$<0,001$
Окружность груди, см	$18,30 \pm 0,92$	$29,43 \pm 2,50$	$0,016$

перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», предложенная и утвержденная в 2000 г. специалистами Российской ассоциации перинатальной медицины [6].

Определение концентрации нейронспецифических белков: BDNF, VEGF и NSE проводили методом иммуноферментного анализа крови на анализаторе «Victor 2» «PerkinElmer» («WallacOy», Финляндия). Забор крови производили из вены пуповины в родовом зале, на 7-е сутки жизни и в 38–40 нед постконцептуального возраста из периферической вены. У детей контрольной группы 7-е сутки жизни совпадали с постконцептуальным возрастом 40 нед. Нейросонографическое исследование головного мозга проводили по стандартным методикам с помощью ультразвукового сканера «PHILIPS HD 15» (США).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows 98, Statistica 7.0 с предварительной оценкой нормальности распределения. Достоверность различий между группами оценивали с использованием непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (*r*). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

В асфиксии тяжелой степени родились 16 (53,8%¹) детей в 1-й группе и 5 (16,6%) детей во 2-й группе ($p=0,001$). Асфиксия средней тяжести диагностирована преимущественно у детей 2-й группы – у 25 (83,3%), в то время как в 1-й группе детей, родившихся в асфиксии средней тяжести, было в 2 раза меньше (38,4%). После рождения все недоношенные дети поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии. Длительность пребывания в этом отделении детей 1-й группы составила $20,29 \pm 7,00$ сут, детей 2-й группы – $4,36 \pm 2,03$ сут ($p=0,0016$). В диагнозе у детей обеих групп преобладала сочетанная патология.

У каждого ребенка имел место синдром дыхательных расстройств различной степени тяжести, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у 28 (93,3%) детей 1-й группы и у 4 (16%) детей 2-й группы ($p=0,008$). Длительность ИВЛ в среднем составила $11,7 \pm 3,68$ сут и $2 \pm 1,30$ сут в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,001$). В респираторной поддержке с помощью моно- или биназального CPAP² после проведения ИВЛ нуждались все

дети 1-й группы и 60% детей 2-й группы ($p=0,048$).

Постгипоксические изменения со стороны ЦНС также наблюдались у новорожденных обеих сравниваемых групп. Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС в виде внутрижелудочкового кровоизлияния I степени диагностировано у 7 (26,9%) и у 6 (20%) детей двух групп соответственно ($p=0,45$). Внутрижелудочковое кровоизлияние II степени наблюдалось достоверно чаще в 1-й группе: у 10 (38,46%) младенцев против 2 (6,6%) во 2-й группе ($p=0,02$). Внутрижелудочковое кровоизлияние III степени было обнаружено только в 1-й группе у 4 (15,38%) новорожденных ($p=0,04$). Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в виде церебральной ишемии II степени преобладало у малышей 2-й группы – у 9 (30%) против одного (3,84%) в 1-й группе ($p=0,001$). Церебральная ишемия III степени была самым частым неврологическим нарушением у всех глубоконедоношенных детей. В 1-й группе она встречалась у 25 (96,15%) детей, во 2-й – у 21 (70%) ребенка ($p=0,02$).

Усугубление тяжести состояния глубоконедоношенных детей определяло наличие инфекционного процесса. У 9 (34,6%) младенцев 1-й группы и у 3 (10%) во 2-й группе диагностирована внутриутробная пневмония ($p=0,04$). Врожденная цитомегаловирусная инфекция встречалась у 6 (23,07%) и у 1 (3,3%) ребенка в двух группах соответственно ($p \geq 0,05$). Внутриутробный сепсис в 2 раза чаще был диагностирован у детей 1-й группы (15,38% против 6,6% во 2-й группе, $p=0,25$). Гемодинамически значимые фетальные коммуникации достоверно чаще пролонгированно функционировали у детей 1-й группы (у 19,23% против 6,6% во 2-й группе; $p=0,07$). Клинические проявления неврологических нарушений в постконцептуальном возрасте 38–40 нед представлены в табл. 2.

В постконцептуальном возрасте 40 нед в клинической картине поражения ЦНС у глубоконедоношенных детей доминировали синдром двигательных нарушений и расстройство ликвородинамики. Несмотря на то что всем детям регулярно в течение года проводились реабилитационные мероприятия, включающие амбулаторный и стационарный этапы, к скорректированному возрасту 1 год у 6 (23,3%) детей 1-й группы и 5 (16,6%) детей 2-й группы сформировалось стойкое органическое поражение ЦНС.

Для определения выраженности неврологического дефицита в зависимости от динамики параметров нейронспецифических факторов проанализировано содержание их в крови у детей с разными исходами перинатального поражения ЦНС (табл. 3–5). В обеих группах глубоконедоношенных детей с органическим поражением ЦНС (подгруппы 1А и 2А) по сравнению с пациентами, перенесшими транзиторное перинатальное поражение ЦНС (подгруппы 1Б и 2Б), с момента рождения и до постконцептуального возраста 40 нед наблюдалось достоверное снижение мозгового нейротрофического фактора BDNF. Однако у глу-

¹ Здесь и далее процент вычислен условно, т.е. количество детей меньше 100.

² Респираторная поддержка с помощью создания постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях.

боконедоношенных детей в течение этого времени уровень BDNF увеличивался. У детей контрольной группы показатели BDNF были выше, чем в группах сравнения, что обусловлено реакцией головного мозга на стресс при рождении, воздействием совокупности внешних факторов и необходимостью быстрого формирования новых полисинаптических связей. Полученные результаты не противоречат данным литературы о повышении образования BDNF в период восстановления повреждений мозга [11]. Увеличение показателя BDNF у глубоконедоношенных детей в течение неонатального периода свидетельствует как о восстановлении поврежденных участков мозга, так и о физиологическом созревании морфологических структур. Получена сильная обратная корреляционная связь между концентрацией BDNF в сыворотке крови на 7-е сутки жизни и формированием детского церебрального паралича к корригированному возрасту 1 год.

Значения VEGF у детей с органическим поражением ЦНС в течение первых 40 нед жизни, наоборот, существенно превосходили таковые в группе детей с транзиторным перинатальным поражением ЦНС.

К 7-м суткам жизни показатели VEGF повышались, а затем снижались к постконцептуальному возрасту 40 нед. Высокие показатели VEGF у глубоконедоношенных детей в раннем неонатальном периоде отражают процессы интенсивного ангиогенеза, направленные на восстановление кровоснабжения в областях ишемии мозга и повреждения сосудов герминативного матрикса.

Показатели NSE в пуповинной крови глубоконедоношенных детей с органическим перинатальным поражением ЦНС были достоверно ниже, чем у детей с транзиторным поражением. Затем к 7-м суткам жизни содержание NSE в периферической крови у всех глубоконедоношенных детей понижалось и не имело достоверных различий, но тем не менее было существенно выше, чем в контроле. К постконцептуальному возрасту 40 нед уровень NSE в периферической венозной крови продолжал снижаться у всех глубоконедоношенных и в группах достоверно не различался, но был в 2 раза ниже, чем у детей 2А подгруппы с органическим поражением ЦНС и очень низкой массой тела при рождении. Показатели NSE у глубоконедоношенных детей превышали таковые значе-

Таблица 2. Структура неврологических синдромов в постконцептуальном возрасте 38–40 нед

Синдром	1-я группа (ЭНМТ), n=26		2-я группа (ОНМТ), n=30		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	
Пирамидная недостаточность	1	3,8	2	6,6	0,05
Нижний спастический паразез	19	73	14	46,6	0,016
Спастический тетрапарез	6	23	1	3,3	0,07
Вегетовисцеральные дисфункции	23	88,4	11	36,6	0,009
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	21	80,7	3	10	0,01
Судорожный синдром	2	7,6	0	0	0,56
Бульбарный синдром	2	7,6	0	0	0,62
Миотонический синдром	1	3,8	1	3,3	0,85

Примечание. ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; ОНМТ – очень низкая масса тела.

Таблица 3. Содержание нейронспецифических белков в пуповинной крови, Ме (25–75)

Показатель	Подгруппа				Контрольная группа (n=30)	Уровень значимости (p)
	1А (n=6)	1Б (n=20)	2А (n=5)	2Б (n=5)		
BDNF, мкг/л	2,5 (1,2–4,9)	5,8 (2,5–8,3)	2,6 (1,4–5,2)	6,2 (3,1–9,3)	9,5 (6,6–17,5)	$p_{1-2}=0,026$ $p_{1-3}=0,75$ $p_{3-4}=0,018$ $p_{2-4}=0,065$
VEGF, нг/мл	186,3 (156,3–310,2)	23,6 (15,4–28,5)	190,5 (165,4–350,2)	28,5 (17,6–32,4)	662,3 (38,2–6998)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,45$ $p_{3-4}=0,028$ $p_{2-4}=0,043$
NSE, мкг/л	30 (0,6–36,7)	48 (4,3–40,9)	28 (5,2–40,3)	45 (5,6–38,9)	19,5 (4–198,1)	$p_{1-2}=0,029$ $p_{1-3}=0,55$ $p_{3-4}=0,04$ $p_{2-4}=0,56$

Примечание: p_{1-2} – достоверность различий между 1А и 1Б подгруппами, p_{1-3} – 1А и 2А подгруппами, p_{3-4} – 2А и 2Б подгруппами, p_{2-4} – 1Б и 2Б подгруппами.

Таблица 4. Содержание нейронспецифических белков в периферической крови на 7-е сутки жизни у наблюдавшихся детей, Ме (25–75)

Показатель	Подгруппа				Контрольная группа (n=30)	Уровень значимости (p)
	1А (n=6)	1Б (n=20)	2А (n=5)	2Б (n=25)		
BDNF, мкг/л	2,4 (1,2–5,4)	7,7 (3,4–15,2)	2,7 (1,6–6,8)	7,9 (5,2–16,2)	8,6 (4,5–15,4)	$p_{1-2}=0,038$ $p_{1-3}=0,65$ $p_{3-4}=0,52$ $p_{2-4}=0,035$
VEGF, нг/мл	1518 (208–3300)	1123,6 (207–2580)	1360 (306,3–3150)	994,6 (168,8–1447,6)	983,1 (314,2–4202)	$p_{1-2}=0,046$ $p_{1-3}=0,05$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{2-4}=0,026$
NSE, мкг/л	14,4 (2,7–45,7)	13,4 (5,8–27)	14,8 (3,6–48,2)	14,9 (7,4–25,8)	7,3 (2,7–52,9)	$p_{1-2}=0,85$ $p_{1-3}=0,95$ $p_{3-4}=0,96$ $p_{2-4}=0,72$

Примечание: p_{1-2} – достоверность различий между 1А и 1Б подгруппами, p_{1-3} – 1А и 2А подгруппами, p_{3-4} – 2А и 2Б подгруппами, p_{2-4} – 1Б и 2Б подгруппами.

Таблица 5. Содержание нейронспецифических белков в периферической крови в постконцептуальном возрасте 40 нед у наблюдавшихся детей, Ме (25–75)

Показатель	Подгруппа				Контрольная группа (n=30)	Уровень значимости (p)
	1А (n=6)	1Б (n=20)	2А (n=5)	2Б (n=25)		
BDNF, мкг/л	3,8 (2,2–7,9)	8,7 (3,2–14,2)	4,1 (2,5–7,8)	10,6 (7,0–18,3)	8,6 (4,5–15,4)	$p_{1-2}=0,018$ $p_{1-3}=0,56$ $p_{3-4}=0,012$ $p_{2-4}=0,048$
VEGF, нг/мл	896,4 (320–1570)	610 (237–1580)	901,4 (308–1380)	616,2 (1151,6–1234)	983,1 (314,2–4202)	$p_{1-2}=0,036$ $p_{1-3}=0,65$ $p_{3-4}=0,038$ $p_{2-4}=0,75$
NSE, мкг/л	8,7 (1,6–34,7)	8,3 (4,8–21)	14,8 (3,6–48,2)	7,3 (3,3–41,9)	7,3 (2,7–52,9)	$p_{1-2}=0,85$ $p_{1-3}=0,047$ $p_{3-4}=0,045$ $p_{2-4}=0,68$

Примечание: p_{1-2} – достоверность различий между 1А и 1Б подгруппами, p_{1-3} – 1А и 2А подгруппами, p_{3-4} – 2А и 2Б подгруппами, p_{2-4} – 1Б и 2Б подгруппами.

ния у детей контрольной группы в пуповинной крови и на 7-е сутки жизни, что подтверждает внутриутробное гипоксическое страдание недоношенного ребенка и повреждение структур мозга. NSE обнаруживается в крови при повреждении плазматических мембран клеток мозга. К постконцептуальному возрасту 40 нед содержание NSE в крови у глубоко недоношенных детей уменьшалось, что свидетельствует о прекращении деструктивных процессов.

Заключение

Таким образом, установлено, что у 23,1% детей с экстремально низкой массой тела при рождении и 16,6% детей с очень низкой массой тела формируется органическое поражение ЦНС к скорректированному возрасту 1 год. В первые 40 нед постконцептуального возраста уровень BDNF в крови у недоношенных детей с исходом в органическое поражение ЦНС имеет более низкие значения, чем у детей с транзиторным

перинатальным поражением ЦНС. Это свидетельствует об ограничении синтеза BDNF и недостаточном обеспечении репаративных процессов в поврежденном мозге. Многократное увеличение концентрации VEGF в первые 40 нед постконцептуального возраста демонстрирует интенсивность восстановления поврежденных и образования новых сосудов и отражает высокую степень деструкции мозга у детей с органическим поражением ЦНС. Повышенный уровень NSE в первые 7 сут жизни имеет неблагоприятное прогностическое значение у детей с органическим поражением ЦНС. Диагностика неврологических нарушений в неонатальном периоде посредством определения концентрации нейронспецифических факторов является важной для прогнозирования формирования инвалидизирующих процессов. Результаты исследования могут служить дополнением в решении вопроса ранней диагностики и прогноза перинатального поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Якорнова Г.В., Краева О.А., Чарипова Б.Т. и др. Оценка особенностей перинатального периода у детей с ЭНМТ при рождении у женщин с преодоленным невынашиванием. Рос вестн перинатол и пед 2014; 6: 52–56. (Jakornova G.V., Kraeva O.A., Charipova B.T. et al. Evaluation of the perinatal period in children with ELBW at birth in women with recurrent overcome. Ros vestn perinatol i ped 2014; 6: 52–56.)
2. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных. Руководство для врачей. СПб., 2006; 224. (Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. A guide for physicians. SPb., 2006; 224.)
3. Барашнев Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии. Акуш и гинекол 2007; 5: 51–54. (Barashnev Y.I. The key problems of perinatal neurology. Akush i ginekolog 2007; 5: 51–54.)
4. Баканов М.И., Алатырцев В.В. Клинико-диагностическое значение енолазы и основного белка миелина у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС. Рос пед журн 2003; 4: 19–23. (Bakanov M.I., Alatyrcsev V. V. Clinical-diagnostic value of enolase and myelin basic protein in neonates with perinatal hypoxic lesions of the Central nervous system. Ros ped zhurn 2003; 4: 19–23.)
5. Berton O., McClung C.A. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. Science 2006; 311: 864–868.
6. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации № 99/34. Под ред. Н.Н. Володиной, А.С. Петрухина. М, 2000; 40. (Classification of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Guidelines No. 99/34. N.N. Volodin, A.S. Petrukhin (eds.). Moscow, 2000; 40.)
7. Володин Н.Н. Изменение содержания нейроспецифических белков, нейронспецифической енолазы, лейцин-аминопептидазы и цитокинов факторов опухолей альфа у детей с перинатальным поражением ЦНС. Педиатрия 2009; 5: 15–19. (Volodin N.N. Changing the content of neurospecific proteins, neuron-specific enolase, leucine-aminopeptidase and cytokine factors tumors alpha in children with perinatal lesions of the Central nervous system. Pediatriya 2009; 5: 15–19.)
8. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М: МЕДпресс-информ, 2009; 256. (Palchik A.B. Hypoxic-ischemic encephalopathy of infants. Moscow: Medpress-inform, 2009; 256.)
9. Михалев Е.В., Кривоногова Т.С., Быбченко Е.Г. Перинатальные поражения центральной нервной системы в структуре заболеваемости новорожденных детей города Томска. Мать и дитя в Кузбассе. Кузбасс, 2009; 35–38. (Mikhalev E.V., Krivonogova S.T., Babchenko E.G. Perinatal lesions of the Central nervous system in the structure of morbidity of newborns of the city of Tomsk. Mother and child in Kuzbass. Kuzbass, 2009; 35–38.)
10. Blennow M., Savman K. Brain specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. Acta Paediatr 2001; 90: 1171–1175.
11. Tyson J., Langer J. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. J Med 2008; 358: 1672–1681.

Поступила 03.09.15

Сравнительная оценка диагностической ценности рентгенологических и ультразвуковых методов исследования при микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей

В.И. Кириллов, С.Ю. Никитина

БОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; ГБУЗ «Детская городская клиническая больница св. Владимира» Департамента здравоохранения г. Москвы

Comparative estimation of the diagnostic value of radiographic and ultrasound studies in microbial inflammatory diseases of the urinary tract in children

V.I. Kirillov, S.Yu. Nikitina

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Saint Vladimir City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

Проведен сопоставительный анализ результатов применения трех визуализирующих технологий (внутривенной урографии, микционной цистографии и ультразвукового исследования почек в В-режиме) у 62 детей в возрасте от 10 до 206 мес, обследованных в условиях городского нефрологического стационара. Полученные данные показали сравнительно высокую диагностическую ценность эхографии (чувствительность 70%, специфичность 87%), особенно в отношении тяжелых аномалий развития органов мочевой системы. В то же время установлена недостаточность эхолокации для выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса (чувствительность 20%, специфичность 85,5%), что является поводом для дальнейшего совершенствования протоколов обследования пациентов с инфекциями органов мочевой системы.

Ключевые слова: дети, инфекция мочевой системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, аномалии развития органов мочевой системы, внутривенная урография, микционная цистоуретрография, ультразвуковое исследование почек.

The results of using three imaging technologies (intravenous urography, micturating cystography, and B-mode kidney ultrasound imaging) in 62 children aged 10 to 206 months, examined at the city nephrology hospital, were comparatively analyzed. The findings showed the comparatively high diagnostic value (a sensitivity of 70% and a specificity of 87%) of echography particularly for severe urinary tract malformations. At the same time, echo location was found to be insufficient to detect vesicoureteral reflux (a sensitivity of 20% and a specificity of 85,5%), which is a ground for the further improvement of examination protocols for patients with urinary tract infections.

Key words: children, urinary tract infection, vesicoureteral reflux, urinary tract malformations, intravenous urography, micturating cystourethrography, kidney ultrasound imaging.

Среди болезней органов мочевой системы серьезную категорию представляет осложненная инфекция мочевой системы, в том числе на фоне анатомических и структурных аномалий данной области [1, 2]. Указанные заболевания характеризуются склонностью к рецидивирующему и хроническому течению, наибольшей резистентностью к проводимой терапии и вероятностью прогрессирующего воспаления в почечной паренхиме с исходом в тотальный нефросклероз [3]. Номенклатура методов обследования и диагностический алгоритм при инфекции мочевой системы у детей трактуются неоднозначно и подвергаются изменениям с течением времени [4–8]. Рентгенологические методы, широко рекомендуемые для выявления предсуществующей инфекции пато-

логии во второй половине прошлого века [9], на современном этапе требуют дифференцированных показаний [10, 11] ввиду бурного развития новых визуализирующих цифровых технологий на основе ультразвукового исследования, позволяющего получить изображения с большей степенью разрешения [12, 13].

Целью настоящего исследования явилось сопоставление результатов ультразвукового и рентгенологических методов у детей, поступающих для обследования в нефрологическое отделение.

Характеристика детей и методы исследования

Наблюдались 62 ребенка: 16 мальчиков и 46 девочек (1:2,9) в возрасте от 10 до 206 мес, обследованных в нефрологическом отделении ДГКБ св. Владимира в период сентябрь–декабрь 2013 г. Каждому ребенку проведены ультразвуковое исследование (УЗИ), внутривенная урография и микционная цистоуретрография.

Поводом для поступления в стационар явились признаки острого пиелонефрита в соответствии с известными критериями [4] ($n=19$), длительная (более 3 мес) или рецидивирующая инфекция мочевой системы ($n=16$), предварительно выявленные измене-

© Кириллов В.И., Никитина С.Ю., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:56–60

Адрес для корреспонденции: Кириллов Владимир Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

Никитина Светлана Юрьевна — к.м.н., зав. отделением Детской городской клинической больницы св. Владимира
107014 Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

ния при УЗИ почек ($n=6$), подозрение на нейрогенный мочевой пузырь ($n=2$), энурез ($n=2$) и оксалурия ($n=2$). Указанная группа ($n=47$) до момента наблюдения рентгенологически не обследовалась. Восемнадцать пациентов обследованы повторно по поводу хронического пиелонефрита ($n=9$) и урологической патологии (гидронефроз — в 2 случаях, в том числе единственной почки; гипоплазия почки; нефроптоз, эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса — по одному больному).

УЗИ почек в В-режиме выполнялось по общепринятой методике в соответствии с рекомендациями М.И. Пыкова (2001) [14] и Е.Б. Ольховой (2006) [12]. В частности, оценивались соответствие размеров почек и лоханок возрастным нормам. За пиелэктазию принимались переднезадние размеры лоханок более 5–12 мм в зависимости от возраста. Для исключения механической обструкции проводился фурсемидный тест [15]. Диагноз пузырно-мочеточникового рефлюкса базировался на визуализации фрагментов мочеточника, а также на результатах положительной постмикционной пробы. Повышенной подвижностью почек считали ее смещение более 1,8 % от длины тела ребенка. К признакам мегауретера относили дилатацию мочеточника на всем протяжении, лоханки и чашечек. Заключение об удвоении собирательной системы основывалось на обнаружении двух фрагментов лоханок с асимметрией размеров почек более 1 см.

Рентгенологические исследования проводились согласно рекомендациям М.С. Игнатовой и соавт. [5] и В.М. Державина и соавт. [16]. В качестве рентгенологического вещества использовался ксенетикс (300 мг йода/мл), который вводился из расчета 1,5 мл на 1 кг массы, снимки проводились на 6, 15 и 40-й минутах, а при отсутствии адекватной эвакуации — дополнительно через 2 и 4 ч. При проведении микционной цистоуретрографии ксенетикс, разведенный

физиологическим раствором 1:5, вводился в объеме, вызывающем императивный позыв на мочеиспускание, и при наличии рефлюкса его степень градуировалась в соответствии с международной классификацией [17]. Полученные данные обрабатывались с помощью пакета программ Statistica 5.5.

Результаты

Совпадение результатов УЗИ почек и рентгенологических методов отмечено в 47 (75,8%) случаях (табл. 1). У 37 (59,7%) больных ни УЗИ почек, ни рентгенологические методы нарушений не выявили. В данной группе необходимо выделить детей с отсутствием изменений при УЗИ почек, у которых на внутривенной урографии была обнаружена гипотония мочеточников с контрастированием их на всем протяжении ($n=3$) и задержка полного опорожнения лоханки через 40 мин ($n=2$) при отсутствии пузырно-мочеточникового рефлюкса на цистограммах, что расценивалось как проявление дискинезии мочеточников.

В 10 (16,1%) наблюдениях ультразвуковые и рентгенологические диагнозы совпали. В частности, внутривенной урографией были подтверждены установленные по данным УЗИ диагнозы: удвоение мочеточников ($n=2$), гидронефроз ($n=2$), мегауретер ($n=1$), гипоплазия почек ($n=1$), вторично сморщенная почка ($n=1$), поясничная дистопия ($n=1$). У 2 детей и при УЗИ, и при проведении микционной цистоуретрографии установлена аналогичная патология — левосторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс II степени и двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени.

Расхождение данных УЗИ почек и рентгенологического обследования установлено примерно в 1/4 случаев — у 15 из 62 пациентов (табл. 2). Только в одном наблюдении при УЗИ была обнаружена киста в верхнем полюсе правой почки (1 x 1,5 см),

Таблица 1. Совпадение результатов визуализирующих исследований мочевого тракта

Количество пациентов	Возраст, годы (<i>M</i> + <i>SD</i>)	Мальчики:Девочки	Рентгенологическое обследование		УЗИ
			ВВУ	МЦУГ	
Отсутствие изменений					
37 (59,7%)	7,36±3,06	10:27	37 (59,7%)		
Наличие изменений					
10 (16,1%)	6,11±4,00	4:6	Удвоение мочеточников – 2 (п:л=1:1)	ПМР II–III–2 (л:дв.=1:1)	2 (п:л=1:1)
			Гидронефроз – 2 (п:л=1:1)		2 (п:л=1:1)
			Мегауретер – 1 (п)		1 (п)
			Гипоплазия почки – 1 (п)		1 (п)
			Сморщенная почка – 1 (п)		1 (дв.)
			Почечная дистопия – 1 (дв.)		1 (п:дв.)
					2 (л:дв.=1:1)
Всего: 47 (75,8%)	7,09±2,22	14:33 (1:2,3)			

Примечание. ВВУ — внутривенная урография; МЦУГ — микционная цистоуретрография; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; п — правая почка, л — левая почка, дв. — с двух сторон.

не видимая при внутривенной урографии. В остальных случаях ($n=14$) сонографическое исследование либо пропустило ($n=10$), либо обнаружило патологию, не подтвердившуюся с помощью рентгенологических методов ($n=4$).

Среди пропущенных диагнозов обращали внимание 7 случаев с установленным при микционной цистоуретрографии пузырно-мочеточниковым рефлюксом I–III степени (в одном случае – двусторонним), в то время как УЗИ не выявило нарушений. Это относится и к диагностированному при цистографии дивертикул мочевого пузыря у одного больного. В 2 случаях только внутривенная урография позволила диагностировать правосторонний и двусторонний нефроптоз со смещением почек на 2 и 2,5 см. Установленные при УЗИ диагнозы – пузырно-мочеточниковый рефлюкс ($n=1$), удвоение мочеточников, уменьшение размеров почки, нефроптоз ($n=4$) – не подтвердились рентгенологическими методами.

Был проанализирован диагностический вклад используемых методов обследования в определение предсуществующей патологии в органах мочевой системы (табл.2). Внутривенная урография и УЗИ показали высокий результат совпадений в определении гидронефроза, мегауретера, сморщенной почки, удвоения мочеточников, гипоплазии почки – от 100 до 50% (в среднем в 78% случаев). У 3 детей с дистопией почки по результатам внутривенной урографии в двух наблюдениях данный диагноз не был установлен при использовании УЗИ. Из двух случаев ультразвукового диагноза дистопии она подтвердилась в одном наблюдении (совпадение – 0,33). Наибольшие расхождения касались диагностированного методом микционной цистоуретрографии пузырно-мочеточниковый рефлюкса, признаки которого при проведении УЗИ были обнаружены только у 2 из 9 пациентов (совпадение – 0,22). У одного больного с сонографической дилатацией дистального отдела мочеточника пузырно-мочеточниковый рефлюкс не был подтвержден рентгенологически. По совокупности данных процент совпадений составил 43.

На основании проведенного анализа была определена значимость УЗИ почек для определения предсуществующей патологии у детей с инфекцией мочевой системы. Наибольшей диагностической ценностью этот метод обладает в отношении аномалий развития почек (чувствительность 70%, специфичность 87%). Большинство случаев пузырно-мочеточникового рефлюкса независимо от степени не определялась данными УЗИ (чувствительность 20%). В то же время в случае визуализации ультразвуковых признаков рефлюкса он, как правило, подтверждался рентгенологически (специфичность 85,5%). Суммарно сравнительная оценка двух рентгенологических методов и УЗИ почек показала среднюю диагностическую ценность последнего – чувствительность 44%, специфичность 77,4%.

Обсуждение

Проведенные сравнительные исследования позволили прийти к выводу о различной степени достоверности результатов УЗИ почек для определения возможных аномалий развития органов мочевой системы и пузырно-мочеточникового рефлюкса в рутинной клинической практике. На наш взгляд, данный метод показал достаточную чувствительность в диагностике аномалий развития, верифицированных с помощью внутривенной урографии. По крайней мере, это касалось наиболее тяжелых уродатий: гидронефроза, мегауретера, асимметрии размеров почки (гипоплазии, сморщенные почки). В то же время в определении повышенной подвижности почки или ее дистопии УЗИ оказалось недостаточно информативным. По мнению практикующих урологов и нефрологов, УЗИ в большей степени пригодно в качестве скрининга аномалий органов мочевой системы, в том числе синдрома САКУТ (congenital anomalies of kidney and urinary tract); УЗИ позволяет установить довольно широкий спектр предположительных признаков данной патологии с необходимостью последующего проведения внутривенной урографии [18–20]. Кроме того, эхография часто не визуализирует удвоение мочеточни-

Таблица 2. Расхождение по диагнозам визуализирующих исследований мочевого тракта

Количество пациентов	Возраст, (M+SD)	М:Д	Рентгенологическое исследование		УЗИ
			ВВУ	МЦУГ	
15 (24,2%)	6,49±3,78	2:13	Отсутствие изменений – 5 Нефроптоз – 2 (п.дв.)	ПМР I–III = 7 (п.л.дв.–3:3:1) Дивертикул мочевого пузыря – 1	ПМР – 1 (л) Удвоение мочеточников – 1 (л) Уменьшение размеров почки – 1 (л) Нефроптоз – 1 (п) Киста правой почки – 1 Отсутствие изменений – 2 Отсутствие изменений – 7 Отсутствие изменений – 1
Всего					
Пропущенные диагнозы – 1					Пропущенные диагнозы – 10 Ложные диагнозы – 4

ков, дистопию и повышенную подвижность почек [21, 22], а синдром САКУТ после рентгенологического обследования нередко становится диагностической находкой [23].

Тем не менее с учетом набирающей силу тенденции к лимитированию лучевой нагрузки [5] представляется актуальной дальнейшая разработка строгих показаний для проведения внутривенной урографии, которая нередко безальтернативно включается в протоколы обследования нефрологических пациентов. О целесообразности подобного подхода свидетельствуют полученные нами данные об отсутствии аномалий развития мочевой системы и совпадении результатов УЗИ с рентгенологическими диагнозами у большинства (75,8%) обследованных пациентов.

По нашим данным, иной диагностической ценностью обладает УЗИ в определении пузырно-мочеточникового рефлюкса. С помощью сонографического исследования пузырно-мочеточниковый рефлюкс установлен лишь у каждого пятого больного (чувствительность 20,0%), но в большинстве случаев при наличии эхо-признаков рефлюкса он был подтвержден результатами микционной цистоуретрографии (специфичность 85,5%). О похожих закономерностях свидетельствуют данные J.-D. Tsai и соавт. (1998), полученные при обследовании практически здоровых младенцев [24]. В частности, ложноотрицательные результаты УЗИ выявлены в 88,2% случаев, а из 209 детей с пиелэктазией пузырно-мочеточниковый рефлюкс I–IV степени обнаружен лишь у 23 (1,1%). В другом исследовании из 48 детей с пиелэктазией (более 5–17 мм) в возрасте от 1 года 8 мес до 14 лет диагноз рефлюкса II–III степени был верифицирован только у трех (6,2%) [25]. При применении микционной цистоуретрографии у детей от периода новорожденности до 2 лет с пиелэктазией ≥ 6 мм диагноз пузырно-мочеточникового рефлюкса I–II степени был поставлен в 7–10% случаев в зависимости от продолжительности наблюдения [26]. В результате обследования 309 детей с первичной фебрильной атакой инфекции мочевой системы диагноз рефлюкса на основании УЗИ (пиелэктазия, дилатация мочеточников, гидронефроз, гидрокаликоз) был установлен у 9,4% пациентов, а на основании микционной цистоуретрографии – у 38,7% (в том числе у 16,6% – пузырно-мочеточниковый рефлюкс III–IV степени) [27].

Приведенные результаты исследований в совокупности с собственными данными позволяют про-

должать считать микционную цистоуретрографию «золотым стандартом» в отношении выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса. Показания к проведению данного исследования более широкие по сравнению с внутривенной урографией и должны включать, по мнению ряда исследователей, инфекцию мочевой системы с фебрилитетом и другими системными признаками, семейный анамнез, отягощенный по пузырно-мочеточниковому рефлюксу, признаки нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, а также стойкое (более 2 мес) сохранение пиелэктазии [28, 29].

Потенциальная опасность микционной цистоуретрографии в отношении радиации и инвазивности обуславливает поиск альтернативных методов диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса. В частности, предложена и используется непрямая внутривенная радиационная цистоуретрография с применением фармпрепарата ^{99m}Tc -МАГЗ и регистрацией длительности его ретроградного тока, а также степени нарастания активности в мочеточнике [30]. Данный метод не нашел широкого применения из-за вероятности гипо- и гипердиагностики. Другой радионуклидный метод (статическая нефросцинтиграфия с ^{99m}Tc -МАГЗ) позволяет с высокой долей вероятности определить наличие особенно тяжелых вариантов пузырно-мочеточникового рефлюкса на основании обнаружения в почках очагов снижения накопления фармпрепарата [8]. При последующем проведении микционной цистоуретрографии в случае подобных дефектов у детей грудного возраста с первой фебрильной инфекцией мочевой системы пузырно-мочеточниковый рефлюкс I–IV степени был диагностирован в 29,5% наблюдений. У пациентов с нормальной нефросцинтиграфией подобный диагноз установлен только в 5,7% случаев, причем у 5,0% был выявлен рефлюкс I–II степени.

Несмотря на преимущества радионуклидных методов в виде низкой лучевой нагрузки, полностью пока они не способны заменить микционную цистоуретрографию как наиболее надежный верифицированный тест для обнаружения пузырно-мочеточникового рефлюкса. Таким образом, на основании проведенных сопоставлений можно прийти к выводу о достаточно высокой выявляемости с помощью УЗИ анатомических аномалий развития органов мочевой системы (особенно тяжелых случаев) и низкой его диагностической ценности в отношении пузырно-мочеточникового рефлюкса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Длин В.В., Османов И.М., Корсунский А.А., Малкох А.В. Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы. В кн: Инфекция мочевой системы у детей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой, А.А. Корсунского. М: Медпрактика – М 2011; 133–173.

- (Dlin V.V., Osmanov I.M., Korsunskij A.A., Malkoch A.V. Microbial-inflammatory diseases of the urinary system In: Urinary tract infection in children. V.V. Dlin, I.M. Osmanov, O.L. Chugunovaj, A.A. Korsunskij (eds). Moscow: Medpraktika – М 2011; 133–173.)

2. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские научные рекомендации. М 2014; 63. (Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and the male reproductive organs. Russian scientific advice. Moscow 2014; 63.)
3. *Тебloeва Т.Л., Кириллов В.И.* Вопросы классификации инфекций органов мочевой системы у детей. 3 Конгресс педиатров-нефрологов России. С.-Петербург, 2003; 31–34. (Tebloeva T.L., Kirillov V.I. Questions classification of infections of the urinary system in children. 3 Congress of Pediatric Nephrology Russia. S-Peterburg, 2003; 31–34.)
4. *Тебloeва Т.Л., Кириллов В.И.* К вопросу топической диагностики и лечения инфекций мочевой системы у детей. Педиатрия 1999; 1: 93–97. (Tebloeva T.L., Kirillov V.I. On the issue of topical diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Pediatrija* 1999; 1: 93–97.)
5. *Игнатова М.С.* Методы обследования детей с патологией органов мочевой системы. В кн.: Детская нефрология. Руководство для врачей. Под ред. М. С. Игнатовой, М: Медицинское информативное агентство 2011; 109–122. (Ignatova M.S. Methods of examination of children with disorders of the urinary system. In *Pediatric Nephrology. Guidelines for doctors*. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: Medicinskoe informativnoe agentstvo, 2011; 109–122.)
6. *Greenfield S.P., Wan J.* Vesicoureteral reflux: practical aspects of evaluation and management. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 789–794.
7. *Steinhard J.M., Kuhn J.P., Eisenberg B. et al.* Ultrasound screening of healthy infants for urinary tract abnormalities. *Pediatrics* 1988; 82: 609–614.
8. *Preda J., Jodal V., Sixt R. et al.* Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007; 151: 151–159.
9. *Игнатова М.С., Босин В.Ю., Ярошевская Т.И. и др.* Рентгенологические и радиоизотопные методы исследования в детской нефрологии. Метод. рекомендации. М 1983; 41. (Ignatova M.S., Bosin V.Yu., Jaroshevskaja T.I. et al. *Rentgenological and radioisotopic investigations in pediatric nephrology. Method. recommendations*. Moscow 1983; 41.)
10. *Цыгин А.Н.* Инфекция мочевыводящих путей. Педиатрическая фармакология 2010; 7: 6: 1–5. (Cygin A.N. Urinary tract infection. *Pediatricheskaja farmakologija* 2010; 7: 6: 1–5.)
11. *Grenier N., Hauger O., Cimpean A., Perot V.* Update of renal imaging. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 3–15.
12. *Ольхова Е.Б.* Ультразвуковая диагностика заболеваний почек у детей. С.-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2006; 265. (Ol'hova E.B. *Ultrasound diagnosis of kidney diseases in children*. S-Peterburg: Izdatel'skij dom SPbMAPO 2006; 265.)
13. Лучевая диагностика в педиатрии. Под ред. А.Ю. Васильева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 354. (Radial diagnostics in pediatrics. A.Yu. Vasil'ev (ed.). Moscow: GJeOTAR-Media, 2010; 354.)
14. *Пыков М.И.* Ультразвуковая диагностика патологии мочевыделительной системы. В кн.: Детская ультразвуковая диагностика. Под общей ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватоллина. М.: Издательский дом Видар-М, 2001; 430–442. (Pykov M.I. Ultrasound diagnosis of diseases of the urinary system. In: *Children ultrasound diagnosis*. M.I. Pykov, K.V. Vatinin (eds). Moscow: Izdatel'skij dom Vidar-M, 2001; 430–442.)
15. *Бухмин А.В., Россихин В.В., Кривошей А.В.* Диуретическая фармакосонография в диагностике урологической патологии у детей. В кн.: Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей. М: НИИ педиатрии и детской хирургии, 2001; 66. (Buhmin A.V., Rossihin V.V., Krivoshej A.V. Diuretic pharmac sonography in the diagnosis of surgical pathology in children. In: *Modern technologies in assessing long-term results of treatment of urological diseases in children*. Moscow: NII pediatrii i detskoj hirurgii, 2001; 66.)
16. *Державин В.М., Казанская И.В., Вишневецкий Е.Л., Гусев Б.С.* Диагностика урологических заболеваний у детей. Ленинград: «Медицина», 1984; 212. (Derzhavin V.M., Kazanskaja I.V., Vishnevskij E.L., Gusev B.S. *Diagnosis urological diseases in children*. Leningrad: «Medicina», 1984; 212.)
17. *Lebowitz R.L., Olbing H., Parkkulainen R.V.* International system of radiographic grading of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 105–109.
18. *Miyake T., Shimizu T., Shigeta Y. et al.* Ultrasound screening of healthy in faints for urinary tract abnormalities (abstract). *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 1: 14.
19. *Ismaili K., Avni H., Janssen F. et al.* Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. Preliminary results. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 3: 2.
20. *Zhang B., Wang A., Sun N. et al.* Incidence, diagnosis and treatment of children's congenital abnormalities of the kidney and urinary tract defect in ultrasound screening. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2011; 49: 7: 534–538.
21. *Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А. и др.* Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей. *Клин нефрол* 2013; 2: 58–64. (Ignatova M.S., Morozov S.L., Kryganova T.A. et al. Modern understanding of congenital anomalies of the urinary system (CAKUT syndrome) in children. *Klin nefrol* 2013; 2: 58–64.)
22. *Smellie J.M., Rigden SPA, Prescod N.P.* Urinary tract infection: a comparison of four methods of investigation. *Arch Dis Child* 1995; 72: 247–250.
23. *Aghamir S.M., Modaresi S.S., Salavati A. et al.* Is intravenous urography required when ultrasonography and KVB evidence a ureteroscopy plan. *Urol J* 2012; 9: 4: 648–651.
24. *Tsai J-D., Huang F-Y., Tsai T-C.* Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonography screening. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 3: 206–209.
25. *Мавричева И.С.* Клиническое значение ультразвуковых исследований в наблюдении за детьми с пиелэктазией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2002; 24 (Mavricheva I.S. The clinical significance of ultrasound in monitoring children with pyeloectasia. *Avto-ref. diss.... k.m.n.* Moscow 2002; 24.)
26. *Гельдт В.Г., Донгак А.А.* Пиелэктазия новорожденных и грудных детей. Второй съезд педиатров – нефрологов России: лекции и тезисы докладов. М., 2000; 41–44. (Gel'dt V.G., Dongak A.A. *Pyeloectasia newborns and infants. The Second Congress of Pediatrics – Nephrology Russia: lectures and abstracts*. Moscow, 2000; 41–44)
27. *Hoberman A., Charron M., Hickey R.W. et al.* Imaging studies after first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348: 195–202.
28. *Noe H.N.* The current status of screening for vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 5: 638–641.
29. *Jodal V., Lindberg V.* Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesicoureteric reflux. Recommendation from Swedish state-of-the-art conference. *Acta Pediatr* 1999; 88: 87–89.
30. *Фомин Д.К., Яцык С.П., Леваева Т.Л. и др.* Клиническая значимость определения количественных показаний не прямой радионуклеарной цистогрфии. *Детская рентгенология* 2008; 4: 108–113. (Fomin D.K., Jacyk S.P., Levaeva T.L. et al. The clinical relevance of quantifying indirect indications radio nuclear cystography. *Detskaja rentgenologija* 2008; 4: 108–113.)

Поступила 14.05.15

Комплексная терапия рассеянного склероза у детей

Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, А.В. Суровцева, Е.Ю. Скрипченко, К.В. Середняков

ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург; ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ

Combination therapy for multiple sclerosis in children

N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, A.V. Surovtseva, E.Yu. Skripchenko, K.V. Serednyakov

Research Institute of Children's Infections, Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg; Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg; Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

Оценена эффективность комплексной терапии рассеянного склероза у 40 детей в возрасте от 10 до 17 лет. Лечение проводилось в течение 3 лет каждые 6 мес в двух группах, сопоставимых по основным клинико-лабораторным параметрам. Пациентам обеих групп назначался 1 сеанс каскадной плазмодиффузии с использованием фракционаторов плазмы Evaflux 2A (Япония), а затем внутривенные иммуноглобулины G в течение 2 дней. В отличие от группы сравнения ($n=10$), больные основной группы ($n=30$) дополнительно получали противовирусную и иммунокорректирующую терапию, объем и продолжительность назначения которой определялись наличием или отсутствием реактивации вирусов Herpesviridae в цереброспинальной жидкости и/или в крови.

Установлен положительный эффект от проводимой терапии у 90% пациентов обеих групп, но достоверно более значимые результаты получены у больных основной группы. В этой группе достигнуто снижение частоты реактивации хронической герпесвирусной инфекции (преимущественно вируса Эпштейна–Барр и герпеса 6-го типа) в ликворе и крови, уменьшение в среднем на 61% показателя инвалидности по шкале EDSS в 80% случаев и снижения на 46% количества обострений в год.

Ключевые слова: дети, рассеянный склероз, каскадная плазмодиффузия, противовирусная терапия.

The efficiency of combination therapy for multiple sclerosis was evaluated in 40 children aged 10 to 17 years. Two groups matched for major clinical and laboratory parameters were treated every 6 months during 3 years. Both groups received one cascade plasma filtration session using plasma Evaflux 2A (Japan) and then intravenous immunoglobulins G during 2 days. Unlike the comparison group ($n=10$), the study group ($n=30$) had additionally antiviral and immunomodulatory therapy; the volume and duration of which were determined by the presence or absence of Herpesviridae reactivation in cerebrospinal fluid (CSF) and/or blood.

The performed therapy was established to have a positive effect in 90% of the patients in both groups, but the study group showed valid more significant results and achieved decreased reactivation of chronic herpesvirus infections (predominantly that with Epstein–Barr virus and herpesvirus 6) in CSF and blood and reductions in EDSS scores in 80% of cases, by an average of 61%, and in the annual rates of exacerbations by 46%.

Key words: children, multiple sclerosis, cascade plasma filtration, antiviral therapy.

Рассеянный склероз является мультифакторным прогрессирующим заболеванием нервной системы, поражающим лиц молодого возраста и детей, в патогенезе развития которого рассматриваются аутоиммунные, генетические, гормональные, а также инфекционные факторы. Не исключается роль инфекции не только как возможного триггера болезни, но и как фактора, поддерживающего ее течение в результате хронической персистенции и реактива-

ции возбудителей [1–6]. Известно, что всего в мире зарегистрировано более 2,5 млн больных рассеянным склерозом и ежегодно диагностируется около 5000 новых случаев, среди которых почти каждый десятый случай приходится на детский возраст [7]. Терапия рассеянного склероза по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем научной и практической неврологии, что связано с прогрессирующей и неизлечимостью заболевания, приводящего

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:61–67

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, зам. директора по научной работе НИИ детских инфекций, зав. каф. инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Суровцева Анна Владимировна — мл. н. сотр. отдела нейроринфекций и органической патологии нервной системы того же учреждения

Середняков Константин Владимирович — зав. отдел. анестезиологии и реанимации того же учреждения, асс. каф. анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

197022 СПб, ул. Профессора Попова, д.9.

Иванова Галина Петровна — д.м.н., асс. каф. инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Скрипченко Елена Юрьевна — к.м.н., доц. каф. психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-невролог городского центра рассеянного склероза, Городская клиническая больница № 31.

194100 СПб, ул. Литовская, д.2

к инвалидизации в молодом возрасте. Способы лечения проходят постоянно этапы совершенствования, однако достижения современной медицины позволяют исключить рассеянный склероз из списка «некурабельных». Целью современной терапии является замедление прогрессирования заболевания в результате предупреждения новых атак и более эффективного их купирования.

Международные и российские исследования подтверждают, что улучшение течения рассеянного склероза достигается благодаря применению препаратов группы ПИТРС¹, лишь ограниченно разрешенных для использования у пациентов до 18 лет и частично зарегистрированных в РФ [8–10]. В отличие от препаратов группы ПИТРС, экстракорпоральные методы (плазмаферез, плазмообмен) и внутривенные иммуноглобулины G (ВВИГ G) значительно реже применяются в терапии рассеянного склероза. Известно, что более высокая эффективность данных методов наблюдается при рецидивирующе-ремиттирующем течении, чем прогрессирующем течении заболевания.

Остается дискуссионным вопрос о необходимости назначения противовирусной терапии при рассеянном склерозе, особенно в случаях отсутствия общеинфекционных проявлений, а также при доказанной причинно-следственной связи между инфекционным фактором и течением основного заболевания. Исследования, проводимые сотрудниками НИИДИ в течение более 10 лет, показали, что у больных с диссеминированными лейкоэнцефаломиелимитами, вызванными вирусами Эпштейна–Барр и герпеса 6-го типа наиболее часто наблюдается прогрессирование демиелинизирующего процесса и трансформация в рассеянный склероз. Тогда как при другой вирусной или бактериальной этиологии заболевание чаще завершается выздоровлением с полным или частичным восстановлением неврологического дефицита [10–12].

Целью исследования явилась клинико-лабораторная оценка эффективности терапии рассеянного склероза у детей с применением каскадной плазмафильтрации в сочетании с иммунокорректирующими и противовирусными препаратами.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 40 детей с рассеянным склерозом в возрасте от 10 до 17 лет, получавших лечение в отделениях нейроинфекций и органической патологии нервной системы и интенсивной терапии неотложных состояний НИИДИ в период с 2012 по 2015 г. [13–15]. Диагностика рассеянного склероза проводилась на основании международных критериев W. McDonald (2010), а мониторинг включал балльную оценку неврологического статуса по шкале функциональных систем (FS) J. Kurtzke

(1983) и международной расширенной шкале инвалидизации EDSS.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга с использованием стандартных импульсных последовательностей и контрастным усилением препаратами омнискан или магневист в дозе 0,2 мг/кг назначалась всем пациентам при поступлении, затем — 1 раз в год, а при обострении — дополнительно. Исследование проводилось в медицинском центре «ЭНЕРГО» на томографе General Electric, 1,5 Тесла.

Лабораторная диагностика герпесвирусов (1–6-го типов) включала исследование цереброспинальной жидкости и крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также иммуноферментным анализом сыворотки крови с определением IgM, IgG и авидности IgG, для выявления вируса Эпштейна–Барр применяли иммуноблотинг. Для диагностики использовались тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск), измерения учитывались на автоматических приборах Immuno Chem 2100 и Microplate Reader. Иммуноцитохимическое исследование лейкоцитарной взвеси и клеток цереброспинальной жидкости на герпесвирусы 1–6-го типа проводилось на аппарате Autostainer A360 (Thermo, США) с учетом результатов на светооптическом микроскопе Zeiss AxioScope A1. Все исследования выполнялись согласно инструкции производителя. Определение показателей гуморальной и клеточной сенсibilизации к основному белку миелина в крови и С3а, С5а фракций комплемента в крови проводили в иммунологической лаборатории Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России с использованием диагностикумов «Sigma» и «Навина» (Москва).

Лечение больным проводилось каждые 6 мес. Курс терапии включал 1 сеанс каскадной плазмафильтрации с обменом 1 объема циркулирующей плазмы и последующим введением внутривенных иммуноглобулинов G (ВВИГ G) в дозе 0,2–0,4 г/кг в течение 2 дней. При проведении операции кровь больного на аппарате «Гемма», Санкт-Петербург, с использованием плазмафильтров (ПМФ-500) разделяли на клеточную массу и плазму, а затем плазму направляли во фракционатор плазмы (Evaflux-2A, Япония), имеющий диаметр пор 10 нм. Использование фракционатора позволяло удалять из плазмы вещества большего, чем размер пор, диаметра. Сосудистым доступом при проведении процедуры являлись кубитальные вены, и за одну процедуру у больного перфузировали 100% объема циркулирующей плазмы. После проведения сеанса плазмафильтрации в этот же или на следующий день назначали ВВИГ G. После введения ВВИГ G применялся ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2) в дозе 0,5 мг/сут в течение 2 дней, а также виферон в дозе 3 млн МЕ в сутки 3 раза в неделю в течение 1 мес — при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном

¹ Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование ($p>0,05$)

Группа	ПРС/РРРС	Средняя длительность болезни	Средняя частота обострений в год	Средний возраст пациентов	Частота ГВИ	Частота балла по шкале EDSS>6,5 в группах, %
Основная (n=30)	1: 6,5	2 года 11 мес	2,6	13 лет 8 мес	70%	17
Сравнения (n=10)	1: 9	2 года 9 мес	2,5	13 лет 2 мес	50%	20

Примечание. ПРС / РРРС — соотношение количество пациентов с прогрессирующим и рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом; ГВИ — процент пациентов, имеющих реактивацию герпесвирусной инфекции.

склерозе и в течение 3 мес — при вторично- (или первично) прогрессирующих типах течения болезни. Данный курс проводился вне зависимости от обострений.

Дополнительно при развитии у больного клинического обострения перед проведением сеанса каскадной плазмофильтрации назначалась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг, но не более 1 г/сут в течение 3 дней. При выявлении ДНК (или антигена) в крови и/или цереброспинальной жидкости вирусов герпеса 1–6-го типа вместе с ВВИГ G, ронколейкином и вифероном применялся фамцикловир в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 10 дней детям до 15 лет и по 250 мг 3 раза в день в течение 10 дней детям старше 15 лет.

Была проведена сравнительная клиничко-лабораторная оценка эффективности данной схемы лечения и схемы, не включавшей противовирусные препараты (фамцикловир) и цитокинотерапию (виферон и ронколейкин). В основную группу вошли 30 детей, в группу сравнения — 10 пациентов (табл. 1). Группы были сопоставимы по типу течения рассеянного склероза, тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS, а также ряду других параметров (возраст, пол, длительность заболевания, частота обострений в год). У пациентов основной группы рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз наблюдался в 86,7% случаев, а прогрессирующие типы болезни — в 13,3%, в группе сравнения — в 90 и 10% случаев, а их соотношение составило 1:6,5 и 1:9 соответственно. У пациентов обеих групп наиболее часто (в 65,4%) наблюдалась реактивация ви-

руса Эпштейна–Барр и вируса герпеса 6-го типа, реже (15,4%) — моноинфекция — Эпштейна–Барр вирусная или вируса герпеса 6-го типа. При прогрессирующих типах болезни во всех случаях выявлялись 3 или 4 представителя семейства — вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6-го типа и вирус простого герпеса (и/или цитомегаловирус).

Процедуры каскадной плазмофильтрации хорошо переносились пациентами, и осложнений при их проведении не наблюдалось. Более 90% больных получали лечение в течение 3 лет. Досрочное прекращение терапии было связано с достижением 18-летнего возраста у 2 пациентов, а у одного больного — с переходом на другие методы терапии.

Результаты и обсуждение

Проведена сравнительная оценка клиничко-лабораторных параметров, а также результатов МРТ в двух группах больных. Оценивалась динамика содержания фракций комплемента и показателей гуморальной и клеточной сенсibilизации к основному белку миелина в крови до проведения первого курса терапии, а также через 1, 3 и 6 мес после терапии (табл. 2).

Установлено, что через 1 мес после курса терапии наблюдается достоверное снижение (~6,5 раз) как индексов клеточной и гуморальной сенсibilизации к миелиновому белку, так и фракций комплемента по сравнению с показателями до начала лечения. В каждой группе получены достоверные различия 4 из 5 исследуемых параметров. В 89% случаев показатели через 1 мес после терапии сни-

Таблица 2. Динамика содержания фракций комплемента и показателей гуморальной и клеточной сенсibilизации к основному белку миелина (ОБМ) до лечения, через 1 и 6 мес после курса терапии в двух группах

Показатель	До лечения		Через 1 мес после курса терапии		Через 6 мес после курса терапии	
	основная группа (n=16)	группа сравнения (n=10)	основная группа (n=16)	группа сравнения (n=10)	основная группа (n=16)	группа сравнения (n=10)
С3а, нг/мл	985±109	973±99	150±26*	307±32*	563±82*	897±91
С5а, нг/мл	234±56	248±39	36±9*	103±14*	196±27	217±31
РБТЛ на ОБМ, усл.ед.	2,5±0,1	2,4±0,1	1,5±0,2*	2±0,1	1,8±0,3	2,3±0,2
IgM на ОБМ, усл.ед.	1,9±0,1	2,0±0,2	1,0±0,1	1,5±0,1*	1,4±0,2	1,85±0,2
IgG на ОБМ, усл.ед.	2,8±0,2	2,8±0,1	1,1±0,2*	1,7±0,1*	2,1±0,2	2,7±0,1

Примечание. * $p<0,05$ —достоверное отличие показателя до и после лечения.

РБТЛ — реакция бластной трансформации лимфоцитов.

жались, приходя к нормальному уровню. Однако уже через 3 мес после курса лечения уровень фракций комплемента С3а и С5а и индексы сенсибилизации имели тенденцию к увеличению в обеих группах. При повторном исследовании через 6 мес имело место повышение изучаемых показателей, а у 52% пациентов не было выявлено достоверных различий по сравнению с уровнем до лечения. Это явилось одним из оснований для проведения повторных курсов лечения детям с рассеянным склерозом каждые 6 мес. Достоверные различия до лечения и через 6 мес после первого курса терапии выявлялись по С3а фракции комплемента только у пациентов основной группы. Можно предположить, что дополнительное включение в курс лечения противовирусных препаратов и цитокинотерапии положительно влияло на уровень комплемента С3а, приводя к его снижению.

При оценке частоты реактивации герпесвирусов в крови и цереброспинальной жидкости методами ПЦР и иммуноцитохимии в двух группах до и после терапии установлено, что уже через 1 год лечения в основной группе частота выявления реактивации герпесвирусной инфекции снизилась до 16,7% в крови и до 6,7% в цереброспинальной жидкости, а через 3 года лечения этот показатель составил 3,3 и 0% соответственно (табл. 3).

При этом в основной группе при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе реактивация герпесвирусной инфекции через 3 года не наблюдалась, а при прогрессирующих типах — сохранялась у 1 из 3 пациентов. В группе сравнения динамика была достоверно менее значима, но и в основной группе имела положительную тенденцию. У больных группы сравнения в крови достоверно снижалась (с 50% до 20%) частота регистрации вирусов герпеса только через 3 года терапии. В ликворе динамика изменений оказалась менее значимой, и частота выявления ви-

русов герпеса уменьшилась с 30 до 20%. Возможно, что снижение частоты реактивации герпесвирусной инфекции даже при отсутствии применения противовирусных препаратов было связано с проведением каскадной плазмофильтрации, позволяющей удалять вирусы из плазмы крови. Известно, что размер вирусов семейства *Herpesviridae* составляет 200–300 нм, что значительно превышает размер пор фракционатора плазмы Evaflux 2A [16]. Однако эффективность лечения без применения противовирусной терапии у детей группы сравнения оказалась меньшей. Сохранение регистрации ДНК вирусов в цереброспинальной жидкости сопровождалось сохранением воспалительных изменений — плеоцитоза. Так, пациентов основной группы содержание клеток в ликворе через 3 года терапии не превышало норму. Тогда как в группе сравнения плеоцитоз 41 ± 13 клеток в 1 мкл наблюдался у 20% больных.

Клиническая эффективность двух схем лечения оценивалась на основании динамики показателя инвалидизации по шкале EDSS (в баллах) и частоты обострений в год. Через 3 года терапии у 90% пациентов обеих групп наблюдался положительный эффект, заключающийся в уменьшении частоты обострений и снижении их тяжести. Однако достоверно более значимые результаты были достигнуты в основной группе. Так, в основной группе регресс балла по шкале EDSS наблюдался в 80% случаев, стабильная картина (отсутствие изменений балла) — в 20%. Тогда как в группе сравнения снижение показателя было достигнуто в 30%, отсутствие динамики отмечено — в 60%, а увеличение показателя — в 10% случаев (см. рисунок). Средняя частота обострений у больных основной группы уменьшилась уже через 1 год лечения с 2,6 до 1,9, а через 3 года составила 1,4. При этом 90% обострений были только лучевыми (в виде появления «новых» очагов или накопления контраста в «старых») при отсутствии клинических проявлений.

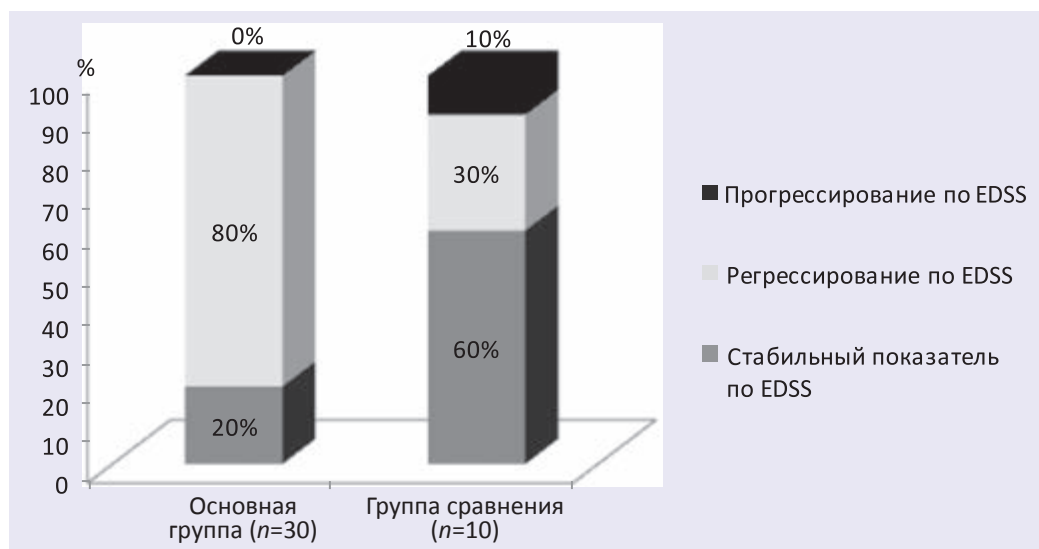


Рисунок. Динамика показателя по шкале EDSS (в баллах) через 3 года терапии в двух группах

У детей группы сравнения также отмечалось уменьшение частоты обострений, но динамика изменений была достоверно меньшей. Так, количество обострений у больных этой группы уменьшилось через 3 года лечения с 2,5 до 2,0. Средний показатель инвалидизации по шкале EDSS в основной группе через 1 год составил $3,1 \pm 1,0$, а через 3 года снизился до $1,8 \pm 0,6$, при этом только 21% детей имели балл больше 3,5. В группе сравнения средний балл по шкале EDSS как через 1 год, так и через 3 года лечения был более высокий, чем в основной группе, и составил $4,0 \pm 2$ после первого года с последующим снижением до $3,3 \pm 0,8$ через 3 года. Уменьшение количества очагов и площади поражения белого вещества головного мозга, по данным МРТ, через 3 года наблюдалось у 76% пациентов основной группы, тогда как в группе сравнения только у 33% (табл. 4).

Вопросы терапии рассеянного склероза, особенно у детей, остаются крайне актуальными, что связано с ограниченным спектром препаратов, разрешенных к применению у пациентов до 18 лет, а также нередкими побочными явлениями при их использовании. Преимуществами экстракорпоральных методов в педиатрической практике является хорошая переносимость, а также возможность уменьшения объема лекарственной терапии. Неселективные методы экстракорпоральной гемокоррекции, как известно, нашли широкое применение при рассеянном склерозе, а также других демиелинизирующих заболеваниях нервной системы. Эти методы достаточно давно применяются, обеспечивая более эффективное лечение [17, 18], однако, в отличие от полуселективных ме-

тодов, к которым относится каскадная плазмофильтрация, имеют ряд недостатков. Так, плазмаферез за одну процедуру обеспечивает в среднем 20–30% замены объема циркулирующей плазмы, что требует проведения не менее 3 процедур через 1–3 сут за 1 курс. При использовании плазмообмена, позволяющего удалять более 50% объема циркулирующей плазмы, требуется заменное введение плазмы. Все это свидетельствует о преимуществе каскадной плазмофильтрации, поскольку данный метод позволяет снизить количество процедур за курс, следовательно, и продолжительность пребывания в стационаре, а также исключить риски гемотрансфузий. Следует также отметить, что экстракорпоральные методы традиционно назначаются для купирования обострений рассеянного склероза и ранее не использовались для их профилактики.

В настоящем исследовании каскадная плазмофильтрация была применена не только для лечения обострений рассеянного склероза, но и в качестве противорецидивной терапии, так как назначалась каждые 6 мес вне зависимости от развития атак болезни. Включение в лечебный комплекс ВВИГ G обеспечило восполнение пула иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов, поскольку они удалялись при проведении каскадной плазмофильтрации. Способность IgG проникать через гематоэнцефалический барьер, участвовать в интратекальном воспалении и ремиелинизации, подавлять продукцию аутоантител объясняет необходимость включения данного препарата в комплексную терапию рассеянного склероза у детей [19, 20].

Таблица 3. Динамика частоты (%) выявления герпесвирусов 1–6-го типа в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методом ПЦР и иммуноцитохимии на фоне терапии в основной группе и группе сравнения

Группа	До лечения		Через 1 год после лечения		Через 3 года после лечения	
	кровь	ЦСЖ	кровь	ЦСЖ	кровь	ЦСЖ
Основная (n=30)	70	46,6	16,7*□	6,7*□	3,3*□	0*□
Сравнения (n=10)	50	30	40	20	20□	20

Примечание. * – достоверные различия между группами, $p < 0,05$;

□ – достоверные различия до и после лечения, $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика МР-паттернов (%) у детей основной группы и группы сравнения на фоне терапии

Параметры МРТ	Через 1 год лечения		Через 2 года лечения		Через 3 года лечения	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Уменьшение общего количества очагов в режиме FLAIR	50	20	60	20	76	30
Увеличение общего количества очагов в режиме FLAIR	26	20	20	30	9,5	20
МРТ без динамики по количеству очагов	15	60	22	50	14,5	50
Нарастание атрофии (расширение желудочковой системы)	50	60	26,6	50	0	20
Появление новых очагов	93	100	89	90	63	90

Частота и спектр вирусов герпеса, которые выявлялись в сыворотке крови и/или цереброспинальной жидкости, определили необходимость введения в терапию препарата фамцикловира, оказывающего прямое противовирусное действие на вирусы семейства *Herpesviridae*. Также для усиления антиинфекционной противовирусной компетентности, регуляции иммунного ответа в курс лечения был включен человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b (виферон), а также рекомбинантный интерлейкин-2 — ронколейкин, позволяющие более эффективно бороться с хронической герпесвирусной инфекцией, увеличивая возможность эрадикации вирусов. Интерфероны альфа являются важнейшими факторами врожденного иммунитета, обладают не только иммунорегуляторными, но и наиболее выраженным и по сравнению с другими интерферонами противовирусным и свойствами [21]. Способность ИЛ-2 обеспечивать нормальное соотношение Th1 и Th2, подавлять продукцию ИЛ-17, играющего, по данным литературы, негативную роль в патогенезе рассеянного склероза, позволило теоретически обосновать включение данного препарата в терапевтический комплекс у детей с данным заболеванием [22, 23]. Немаловажное значение также имел положитель-

ный опыт терапии диссеминированных энцефалитов у детей с использованием указанного препарата [24].

Таким образом, разработанный и внедренный в работу клиники НИИ детских инфекций способ комплексной терапии рассеянного склероза у детей, проводимой не менее 2 раз в год, улучшает течение заболевания. Включение в комплекс терапии, кроме каскадной плазмофильтрации и внутривенных иммуноглобулинов G, цитокинотерапии (виферона и ронколейкина) и противовирусного препарата (фамцикловира) позволяет увеличить эффективность лечения по основным клинико-лабораторным параметрам в 2–4 раза. Метод обеспечивает снижения количества обострений у пациентов с 2,0 до 1,4 в год, а также способствует уменьшению их тяжести, снижению соотношения клинико-лучевых обострений к лучевым до 1:9 за год (в группе сравнения — 5:5). Применение способа комплексной терапии рассеянного склероза у детей позволяет уменьшить число больных, имеющих показатель инвалидизации более 3,5 балла, с 50 до 21% и снизить балл по шкале EDSS в среднем на 61%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности данной терапии. Дальнейший мониторинг лечения пациентов основной группы может быть полезен для оценки долговременных результатов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Москва, 2004; 540. (Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Moscow, 2004; 540.)
2. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф. Герпесвирусная инфекция у детей с рассеянным склерозом. Матер. V Юбилейного Балтийского конгресса. Под ред. В.В. Гузевой. СПб: Изд-во «Человек и его здоровье», 2015; 315–316. (Skrichenko N.V., Ivanova G.P., Zheleznikova G.F. Herpesvirus infections in children with MS. Mater. V Anniversary of the Baltic Congress. V.V. Guzeva (ed.). St. Petersburg: Publishing House of the «Chelovek i ego zdorov'e», 2015; 315–316.)
3. Железникова Г.Ф., Иванова Г.П., Суrowцева А.В. Иммунопатогенетические аспекты развития рассеянного склероза у детей. Матер. Третьего конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням. СПб, 2015; 17. (Zheleznikova G.F., Ivanova G.P., Surovtseva A.V. Immunopathogenetical aspects of multiple sclerosis in children. Mater. Third Congress of the Euro-Asian Society for Infectious Diseases. St. Petersburg, 2015; 17.)
4. Brissaud O., Palin K. Multiple sclerosis: pathogenesis and manifestations in children. Arch Pediatr 2010; 8: 9: 969–978.
5. Almohmeed Y.H., Avenell A. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and MS. PLoS ONE 2013; 8: 4: e61110.
6. Corrales I., Gimenez E. Evaluation of the Architect Epstein-Barr Virus (EBV) viral capsid antigen (VCA) IgG, VCA IgM, and EBV nuclear antigen 1 IgG chemiluminescent immunoassays for detection of EBV antibodies and categorization of EBV infection status using immunofluorescence assays as the reference method. Clin Vaccine Immunol 2014; 21: 684–688.
7. Absoud M. Childhood CNS inflammatory demyelinating diseases. Pediatr Child Health 2010; 20: 9: 404–410.
8. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Рассеянный склероз. Диагностика и лечение (возрастные аспекты). СПб: Фолиант, 2003; 174. (Guzeva V.I., Chukhlovina M.L. Multiple Sclerosis. Diagnosis and treatment (age sensitive). St. Petersburg: Folio, 2003; 174.)
9. Столяров И.Д., Петров А.М., Иващенко Е.В. Современный взгляд на иммуномодуляцию при рассеянном склерозе. Патогенез 2010; 8: 1: 10–13. (Stolyarov I.D., Petrov A.M., Ivashkova E.V. The modern view of immunomodulation in multiple sclerosis. Patogenez 2010; 8: 1: 10–13.)
10. Yeh E.A., Waubant E., Krupp L.B. et al. Multiple Sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. Arch Neurol 2010; 68: 437.
11. Kamate M., Chetal V., Tonape V. et al. Central nervous system inflammatory demyelinating disorders of childhood. Ann Indian Acad Neurol 2010; 13: 4: 289–292.
12. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суrowцева А.В. и др. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей (этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение). Научные труды: Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. Под ред. Ю.В. Лобзина, Н.В. Скрипченко. Том 5. СПб, 2015; 103–197. (Skrichenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V. et al. Demyelinating diseases of the nervous system in children (etiology, clinical, pathogenesis, diagnosis, treatment). Scientific Proceedings: Current approaches to diagnosis, therapy and prevention of infectious diseases in children. YU.V. Lobzin, N.V. Skrichenko (eds). Vol. 5. St. Petersburg, 2015; 103–197.)
13. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А. Нейроиммунные, эндокринные и патобиохимические механизмы патогенеза лейкоэнцефалитов и рассеянного склероза. Научные труды: Современные

- подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. Под ред. Ю.В. Лобзина, Н.В. Скрипченко. Том 4. СПб, 2014; 492–511. (Skrpichenko N.V., Ivanov G.P., Zheleznikova G.F., Alekseeva L.A. Neuroimmune, endocrine and pathobiochemical leukoencephalitis mechanisms of pathogenesis, and multiple sclerosis. Scientific Proceedings: Current approaches to diagnosis, therapy and prevention of infectious diseases in children. Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko (eds.). Vol. 4. St. Petersburg, 2014; 492–511.)
14. Иванова Г.П., Трофимова Т.Н., Команцев В.Н. Диссеминированный лейкоэнцефалит и рассеянный склероз: причинно-следственная взаимосвязь. Нейроинфекции у детей. Под ред. Н.В. Скрипченко. СПб.: «Тактик–Студио», 2015; 541–554. (Ivanova G.P., Trofimova T.N., Komantsev V.N. Disseminated leukoencephalitis and multiple sclerosis: a causal relationship. Neuroinfection in children. N.V. Skripchenko (ed.). St. Petersburg: "Taktik–Studio", 2015; 541–554.)
 15. Суровцева А.В. Совершенствование тактики ведения рассеянного склероза у детей. Автореф. дисс. ... к.м.н. СПб, 2015; 23. (Surovtseva A.V. Improved tactics of multiple sclerosis in children. Avtoref. diss. ...k.m.n. St. Petersburg, 2015; 23.)
 16. Murray P.R., Rosenthal S.M., Pfaller A. Viral Classification, Structure, and Replication. Med Microbiol 2013, 44: 393–409.
 17. Kaynar L., Altuntas F. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic disease: retrospective multicenter study. Transfus Apher Sci 2008; 38: 2: 109–115.
 18. Llufrui S., Castillo J., Blanco Y. et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. Neurology 2009; 73: 12: 949–953.
 19. Feasby T., Banwell B., Benstead T. et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007; 21: Suppl. 1: 57–107.
 20. Stiehm E., Jordan S., Ballow M. et al. Therapeutic use of immunoglobulins. Adv Pediatr 2010; 57: 185–218.
 21. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю. Виферон — комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М., 2006; 87. (Malinovskaya V.V., Delenyan N.V., Kharchenko R.Yu. Viferon — comprehensive antiviral and immunomodulatory drug for children and adults. Guidelines for doctors. M., 2006; 87.)
 22. Hedegaard C., Krakauer M., Bendtzen K. et al. T helper cell type 1 (Th1), Th2 and Th17 responses to myelin basic protein and disease activity in multiple sclerosis. Immunology 2008; 125: 2: 161–169.
 23. Lan R.Y. The regulatory, inflammatory, and T cell programming roles of interleukin-2 (IL-2). J Autoimmun 2008; 31: 7–12.
 24. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В. Опыт применения ронколейкина при энцефалитах у детей. Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 5: 22–27. (Skrpichenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V. Experience with Roncoleukin in children with encephalitis. Zhurnal nevrologii i psichiatrii S. S. Korsakova 2014; 5: 22–27.)

Поступила 20.01.16






НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

1 ноября 2016 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
 Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
 на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
 НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМО КОНФЕРЕНЦИЮ,
БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ
КОДОМ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ!**

Желющие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2016

 +7 495 540 540 3 (доб. 272)
 +7 916 785 93 86

 doc@mrt24.ru
 www.neurology-msk.ru

Синдром Айкарди—Гутьерес у детей с идиопатической эпилепсией

Н.О. Брюханова, С.С. Жилина, С.О. Айвазян, Т.В. Ананьева, М.С. Беленикин, Т.В. Кожанова, Т.И. Мещерякова, Р.А. Зинченко, Г.Р. Мutowin, Н.Н. Заваденко

ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва; Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения г. Москвы; ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва

Aicardi—Goutieres syndrome in children with idiopathic epilepsy

N.O. Bryukhanova, S.S. Zhilina, S.O. Aivazyan, T.V. Ananieva, M.S. Belenikin, T.V. Kozhanova, T.I. Meshcheryakova, R.A. Zinchenko, G.R. Mutovin, N.N. Zavadenko

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; Scientific and Practical Center of Medical Care for Children with Craniofacial and Congenital Nervous System Anomalies, Moscow Healthcare Department, Moscow; Research Centre for Medical Genetics, Moscow

Приводится описание 9 клинических случаев синдрома Айкарди—Гутьерес у детей, поступивших в стационар НПЦ Медицинской помощи детям с мультифокальной эпилепсией, резистентным течением. В ходе обследования диагностированы эпилепсия, отставание в психомоторном развитии, регресс ранее приобретенных навыков. При проведении таргетного экзомного секвенирования у одного ребенка выявлена мутация в гене *RNASEH2B*, ответственном за развитие данного заболевания. Синдром Айкарди—Гутьерес представляет собой прогрессирующую энцефалопатию с дебютом в раннем детском возрасте, кальцификацией базальных ганглиев, лейкодистрофией, лимфоцитозом и повышением уровня интерферона- α в спинномозговой жидкости при отсутствии данных о течении вирусной инфекции. Сочетание лейкоэнцефалопатии не инфекционной природы, с мультифокальной эпилепсией у пациентов в раннем детском возрасте заставляет предположить наследственный характер заболевания.

Ключевые слова: дети, синдром Айкарди—Гутьерес, мультифокальная эпилепсия, кальцификация базальных ганглиев, гены *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, таргетное секвенирование.

This article describes 9 clinical cases of Aicardi—Goutières syndrome (AGS) in children admitted to the hospital of the Scientific and Practical Center of Medical Care for Children with Resistant Multifocal Epilepsy. Epilepsy, psychomotor retardation, and a loss of previously acquired skills were diagnosed during the investigation. Targeted exome sequencing in one child revealed a mutation in the *RNASEH2B* gene responsible for the development of this disease. AGS is an early-onset progressive encephalopathy with basal ganglia calcification, leukodystrophy, lymphocytosis, elevated interferon- α levels in the cerebrospinal fluid, and no evidence of viral infection. Noninfectious leukoencephalopathy concurrent with multifocal epilepsy in early childhood suggest that the syndrome is an inherited disease.

Keywords: children, Aicardi—Goutières syndrome, multifocal epilepsy, basal ganglia calcification, *RNASEH2A* and *RNASEH2B* genes, targeted sequencing.

В практике врача особое место занимают пациенты первых лет жизни с клиническими симптомами поражения ЦНС без явных изменений на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга. Спектр нозологий для дифференци-

ального диагноза очень широк, от внутриутробных инфекций и до редчайших генетически детерминированных заболеваний. Особые трудности возникают при постановке правильного диагноза, когда патология ЦНС сочетается с признаками системно-

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:68–75

Адрес для корреспонденции: Брюханова Наталья Олеговна — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Жилина Светлана Сергеевна — к.м.н., доцент той же кафедры, вед. научн. сотр. группы генетических исследований Научно-практического центра медицинской помощи детям

Кожанова Татьяна Викторовна — к.м.н., вед. научн. сотр. того же учреждения, врач лабораторный генетик генетической лаборатории Научно-практического центра медицинской помощи детям

Мutowin Геннадий Романович — д.м.н., проф. той же кафедры, гл. научн. сотр. Научно-практического центра медицинской помощи детям

Заваденко Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой

Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., проф. кафедры молекулярной

и клеточной генетики медико-биологического факультета того же учреждения, рук. лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра

117997 Москва, ул. Островитянова, д.1.

Айвазян Сергей Оганесович — к.м.н., врач невролог-эпилептолог, рук. группы эпилептологии Научно-практического центра медицинской помощи детям

Ананьева Татьяна Владиславовна — врач-невролог отделения психоневрологии того же учреждения

Беленикин Максим Сергеевич — к.хим.н., вед. научн. сотр. того же учреждения

Мещерякова Татьяна Ивановна — к.м.н., врач-генетик генетической лаборатории того же учреждения

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

го воспаления. Часто заболевание диагностируется как внутриутробные или перинатальные вирусные инфекции. В то же время именно в группе детей с подобным симптомокомплексом, в отсутствие данных, подтверждающих внутриутробную инфекцию, следует искать врожденные генетические синдромы, начиная с уже хорошо известных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов и заканчивая недавно описанными заболеваниями. В настоящей статье мы представляем случаи синдрома Айкарди–Гутьерес у пациентов, наблюдавшихся по поводу генерализованных форм эпилепсии.

Синдром Айкарди–Гутьерес — прогрессирующая энцефалопатия с дебютом в раннем детском возрасте, которая сопровождается гепатоспленомегалией с повышением уровня трансаминаз, тромбоцитопенией, кальцификацией базальных ганглиев, лейкодистрофией, лимфоцитозом и повышением уровня интерферона- α в спинномозговой жидкости при отсутствии данных о наличии вирусной инфекции [1, 2]. Синдром Айкарди–Гутьерес является редким генетически детерминированным заболеванием (в мире описано около 400 случаев), истинная распространенность которого остается неизвестной [3]. Скорее всего, это связано с недостаточной диагностикой синдрома, так как по своему началу и клиническому течению он очень напоминает внутриутробные инфекции или наследственные болезни обмена веществ.

В настоящее время к синдрому Айкарди–Гутьерес отнесены ранее обособленные нозологические формы: энцефалит Кри (OMIM:603896, Leukoencephalopathy with vanishing white matter; VWM) и синдром псевдо-TORCH, или синдром Берейтсера–Рейрдона (OMIM: 251290; ORPHA: 1229) [4].

Синдром Айкарди–Гутьерес является генетически гетерогенным и по данным литературы может быть обусловлен мутациями в 7 генах, что соответствует 7 генетическим типам [3]. Этиология и процентное соотношение известных генов, ассоциированных с данным синдромом, показаны в табл. 1. Заболевание, как правило, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, в редких случаях — по аутосомно-доминантному (OMIM: 225750) [3].

В настоящей статье представлены результаты ис-

следования генетических причин эпилепсии и ранних эпилептических энцефалопатий у детей с использованием таргетного экзомного секвенирования генов, ассоциированных с данной патологией.

Характеристика детей и методы исследования

В стационаре Научно-практического центра медицинской помощи детям Департамента здравоохранения города Москвы в рамках научно-исследовательской работы были обследованы 88 пациентов с различными формами эпилепсии, эпилептической энцефалопатии, задержкой психомоторного и речевого развития. Пациенты были консультированы врачом-генетиком. Проведен генеалогический и синдромологический анализ, составлена карта фенотипа.

В результате анализа данных литературы нами были подобраны 34 основных гена (*ARHGEF9, A2BP1, ARX, CDKL5, CNTNAP2, DLGAP2, FOXG1, GABRG2, GRIN2A, GRIN2B, MAPK10, MECP2, NRXN1, PCDH19, PNKP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN9A, SLC25A22, SLC2A1, SLC4A10, SLC9A6, SPTAN1, STXBPI, SYNGAP1, TCF4, TREX1, UBE3A, ZEB2*), мутации в которых наиболее часто связаны с развитием эпилепсии и эпилептической энцефалопатии у детей. Учитывая клинко-лабораторные данные, а также ранний дебют развития эпилепсии, обследованным пациентам было рекомендовано проведение таргетного экзомного секвенирования отобранных генов.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось с помощью роботизированной системы для выделения и очистки нуклеиновых кислот из различных типов биологического материала с помощью стеклянных магнитных частиц MagNA Pure LC 2.0 согласно протоколу производителя (Roche). Последующее таргетное экзомное секвенирование 34 генов методом высокопроизводительного секвенирования выполнено на анализаторе 454 Sequencing GS Junior (Roche) с использованием олигонуклеотидных зондов NimbleGen. Все этапы пробоподготовки и секвенирования были проведены в соответствии с протоколами производителя оборудования и реагентов (Roche) [5].

Для анализа выявленных в ходе работы измене-

Таблица 1. Гены, ассоциированные с синдромом Айкарди–Гутьерес [3]

Тип	№ по OMIM	Ген	Локализация	Частота встречаемости мутаций генов, ассоциированных с синдромом, %
AGS1	225750	<i>TREX1</i>	3p21.31	21,8
AGS2	610181	<i>RNASEH2B</i>	13q14.3	38,2
AGS3	610329	<i>RNASEH2C</i>	11q13.1	13,9
AGS4	610333	<i>RNASEH2A</i>	19p13.2	6,2
AGS5	612952	<i>SAMHD1</i>	20q11.23	12,5
AGS6	615010	<i>ADAR</i>	1q21.3	7,4
AGS7	606951	<i>IFIH1</i>	2q24.2	Нет данных

ний нуклеотидной последовательности в генах использовались доступные базы данных: OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), GeneReviews (NCBI), HGMD (The Human Gene Mutation Database), LOVD (Leiden Open Variation Database), ClinVar (NCBI), ExAC Browser (Exome Aggregation Consortium). С целью предсказания консервативности и степени патогенности, уточнения клинического значения всех выявленных вариантов в генах использовались специализированные интернет-ресурсы: SIFT (Predict effects of nonsynonymous/missense variants) и PolyPhen-2 (prediction of functional effects of human nsSNPs).

Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Родители пациентов, принявших участие в исследовании, были информированы о целях, методах и сроках исследования, а также о возможной публикации полученных результатов.

Результаты и обсуждение

Проведено клиничко-генетическое обследование 88 пациентов с клинически различными формами эпилепсии, сочетающимися с эпилептической энцефалопатией и задержкой психомоторного и речевого развития. На основании данных клинического осмотра и дифференциальной диагностики у 9 пациентов поставлен предварительный диагноз синдрома Айкарди–Гутьерес. Дифференциальный диагноз проведен между последствиями перенесенного вирусного или аутоиммунного энцефалита и нейродегенеративными заболеваниями, протекающими с эпилептическими припадками, в том числе митохондриальными заболеваниями, метаболическими энцефалопатиями, сопровождающимися развитием кальцификатов в базальных ганглиях, недостаточностью биотинидазы, 3-гидроксиизомасляной ацидурией, синдромом Hoyeraal–Hreidarsson (OMIM: 305000, врожденный дискератоз), цереброспинальной микроангиопатией с кальцификатами и кистами. Клинические симптомы у обследованных пациентов представлены в табл. 2.

У 8 пациентов при проведении молекулярно-генетического анализа выявлены нуклеотидные замены в генах *RNASEH2B* и *RNASEH2A* (табл. 3). В результате таргетного экзомного секвенирования в гене *RNASEH2A* у 5 пациентов обнаружена замена с.605T>C; р. Leu202Ser (rs7247284) и у 1 больного — с.615T>A; р. Asp205Glu (rs62619782). Выявленные варианты описаны в доступных базах данных и литературе, представляют собой непатогенные полиморфизмы [8]. При анализе найденных замен с использованием программ предсказания консервативности и патогенности (SIFT и PolyPhen2) rs7247284 и rs62619782 были оценены как доброкачественные, не оказывающие повреждающего действия.

В гене *RNASEH2B* у 2 пациентов была определена нуклеотидная замена (с.859G>T, р. Ala287Ser,

rs144408326), также описанная в доступных базах данных и литературе и представляющая собой нейтральный полиморфизм. Вариант rs144408326 был оценен как доброкачественный согласно SIFT и PolyPhen2.

Принимая во внимание, что у 6 пациентов с фенотипическими проявлениями синдрома Айкарди–Гутьерес патогенных мутаций в исследованных генах (*RNASEH2B* и *RNASEH2A*) найдено не было, необходимо продолжить генетический анализ с целью поиска молекулярных дефектов в других генах, ассоциированных с развитием этого синдрома.

У пациентки 16 лет выявлена вероятно патогенная (likely pathogenic) мутация¹ в гене *RNASEH2B* (с.412C>T, р. Leu138Phe, rs78705382) с повреждающим эффектом согласно SIFT и PolyPhen2 и описанная в доступных базах данных и литературе как один из молекулярных дефектов, приводящий к развитию синдрома Айкарди–Гутьерес [8].

У 1 больного мутаций в 34 генах обнаружено не было. Учитывая клиническую картину заболевания, родителям ребенка рекомендовано проведение хромосомного микроматричного анализа для исключения хромосомных aberrаций, а также секвенирование гена *ADAR*, так как он не входил в группу генов, исследуемых в рамках данного научного проекта.

Гены *TREX1*, *RNASEH2A-B-C* кодируют нуклеазы — ферменты, которые участвуют в разрушении молекул ДНК и РНК [6, 7]. *TREX1* кодирует фермент, участвующий в разрушении ДНК, в то время как *RNASEH2A-B-C* — три отдельных белка, которые функционируют как единый ферментный комплекс под названием RNASEH2, участвующий в разрушении РНК [7]. Мутации в этих генах приводят к нарушению синтеза указанных ферментов, результатом чего является снижение или полное отсутствие нуклеазной активности. Это в свою очередь приводит к накоплению свободных ДНК и РНК в клетках [6], что воспринимается как «вирусная нагрузка» и активирует иммунную систему, повышенную выработку интерферона-α и развитие воспаления в ЦНС, коже, других органах и системах [8–10].

В патогенезе заболевания интерферону-α отводится ведущая роль [8]. Известно, что астроциты являются источником интерферона-α, действие которого связано с сосудистыми изменениями (микроинфарктами в неокортексе и в коре мозжечка в результате микроангиопатии), кальцификацией (базальных ганглиев и периваскулярного пространства мелких сосудов), лейкоцитарной инфильтрацией (диффузной неоднородной демиелинизацией с астроцитозом), которые были выявлены у пациентов при проведении нейровизуализации [9]. В основе вышеописанных повреждений лежит лимфоцитар-

¹ Термин «вероятно патогенная» (likely pathogenic) принят в международных базах данных для обозначения мутаций, клиническая значимость которых не описана или описана у небольшого числа пациентов.

ный васкулит с фибриноидным некрозом и микротромбообразованием. Уровень интерферона-α в ликворе, будучи значительно повышенным в дебюте, в процессе эволюции и стабилизации заболевания может нормализоваться.

Согласно данным литературы при назначении интерферона-α для лечения вирусных гепатитов

или злокачественных новообразований развивается гриппоподобный синдром, сопровождающийся лихорадкой и васкулитными поражениями, схожими с таковыми при синдроме Айкарди–Гутьерес. Пациенты в таких случаях имеют более высокий риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки [11].

Таблица 2. Клинические симптомы у обследованных пациентов

Признаки	Число пациентов
Раннее начало энцефалопатии с судорогами, тенденцией к микроцефалии, спастикой и задержкой психомоторного развития	9
Длительная лихорадка без идентификации инфекционного агента	9
Акродерматит, гипо- или гиперпигментация лица, тыльной поверхности рук и ног (встречающиеся чаще при мутации в гене <i>ADAR</i>)	2
Кальцинаты, лейкодистрофия, атрофия мозга	9
Изменения в ликворе: лимфоцитоз, повышение интерферона-α без подтверждения инфекционного процесса	2 (у 7 нет данных)

Таблица 3. Пациенты с выявленными вариантами в генах *RNASEH2A* и *RNASEH2B*

№ п/п	Возраст пациента	Ген	Обнаруженные замены	Клинические проявления
1.	2 мес	<i>RNASEH2A</i>	chr19:12921186 (rs7247284) с. 605T>C, p. Leu202Ser	Судороги в 1-е сутки жизни, цитоз в СМЖ 70/3, спастический тетрапарез, псевдобульбарный синдром, экстрапирамидный синдром, грубая задержка психомоторного развития
2.	3 мес	<i>RNASEH2A</i>	chr19:12921186 (rs7247284) с. 605T>C, p. Leu202Ser	Эпилептические приступы с 3-х суток жизни. Цитоз в СМЖ. Микроцефалия. Задержка психомоторного развития
3.	4 года 10 мес	<i>RNASEH2A</i> <i>RNASEH2A</i>	chr19:12921196 (rs62619782) с. 615T>A, p. Asp205Glu chr19:12921186 (rs7247284) с. 605T>C, p. Leu202Ser	Эпилепсия симптоматическая фокальная, височно-долевая. Первый эпилептический приступ в 1,5 года. Речи нет, стереотипии. Имплантированы сфеноидальные электроды
4.	14 лет	<i>RNASEH2A</i>	chr19:12921186 (rs7247284) с. 605T>C, p. Leu202Ser	Первый эпилептический приступ в 4 года. Приступы вторично-генерализованные
5.	1 год 7 мес	<i>RNASEH2A</i>	chr19:12921186 (rs7247284) с. 605T>C, p. Leu202Ser	Эпилептические приступы появились в 8 мес жизни после перенесенной вирусной инфекции. Макроцефалия, диффузная мышечная гипотония, патологические синкинезии, миоклонии, отсутствие реакции на окружающее, астазия–абазия
6.	3 года 6 мес	<i>RNASEH2B</i>	chr13:51530530 (rs144408326) с. 859G>T, p. Ala287Ser	Дебют приступов в возрасте 2 мес 28 дней на фоне гипертермии, инфантильные спазмы. Акродерматит
7.	16 лет	<i>RNASEH2B</i>	chr13:51509111 (rs78705382) с. 412C>T, p. Leu138Phe	Эпилептические приступы с 5 мес жизни. Грубая задержка психо-интеллектуального и речевого развития. Микрокrania, контрактуры крупных и мелких суставов, тетрапарез, стереотипии
8.	1 мес	<i>RNASEH2B</i>	chr13:51530530 (rs144408326) с. 859G>T, p. Ala287Ser	Судороги со 2-х суток жизни, конъюгационная желтуха
9.	3 мес	Не найдено	Не найдено	Эпилепсия симптоматическая, фокальная. Микроцефалия, спастический тетрапарез, задержка физического и психомоторного развития. Акродерматит. КТ: перивентрикулярно в области боковых желудочков и межполушарной щели множественные разнокалиберные петрификаты

Примечание. СМЖ – спинномозговая жидкость

Роль гена *SAMHD1*, кодирующего SAM-домен белка, функционирующего как дезоксирибонуклеотид-трифосфатрифосфогидролаза, в генезе заболевания до конца не ясна [12]. Однако есть предположение, что он имеет важное значение в функционировании иммунной системы, а его мутация приводит к активации процессов воспаления в ЦНС.

Ген *ADAR* кодирует фермент, необходимый для «редактирования» РНК-молекулярно-биологического процесса, при котором информация, содержащаяся в молекуле РНК, изменяется путем химической модификации оснований, например, дезаминированием цитидина в уридин и аденозина в инозин [13].

Несмотря на генетическую гетерогенность, клиническая картина синдрома Айкарди–Гутьерес в целом однотипна. Формы с началом в неонатальном периоде имеют более тяжелое клиническое течение и связаны с высокой смертностью — до 34% больных на первом году жизни [8]. Формы с дебютом после первых месяцев жизни ребенка ассоциируются с повышенной продолжительностью жизни больных с лучшим интеллектуальным потенциалом и более низкой смертностью (8%) [8, 14, 15]. Таким образом, клинически выделяют две формы синдрома — с ранним (около 20% случаев) и поздним началом, что определяет тяжесть неврологических нарушений и соответственно обуславливает прогноз.

По данным литературы, 1/3 случаев с ранним началом заболевания ассоциируется с мутацией в гене *TREX1* и характеризуется высокой летальностью больных на первом году жизни. Дети рождаются с неврологической симптоматикой, увеличением печени и селезенки, отмечается повышение уровня трансаминаз в крови и тромбоцитопения [6]. Очевидно, что клиническая симптоматика мало отличима от таковой при внутриутробных инфекциях, однако даже самое тщательное обследование не позволяет выявить возбудитель. При поздней форме заболевание развивается через несколько недель или месяцев после рождения и нормального периода физического и психомоторного развития ребенка.

Одним из основных симптомов заболевания является эпилепсия, которая развивается приблизительно у 75% пациентов. При этом примерно в половине случаев она резистентна к терапии и у 1/4 больных носит тонико-клонический характер. Наличие и тяжесть эпилепсии не коррелируют с данными нейровизуализации [8].

В первые дни после рождения у четырех наблюдаемых нами пациентов отмечалось выраженное беспокойство, снижение аппетита, проблемы при вскармливании, нарушение сна; периодическая лихорадка без выявленного инфекционного агента, судороги, резистентные к лекарственной терапии. У детей наблюдались грубые нервно-мышечные расстройства, включающие ригидность затылочных мышц (спастические расстройства), изменение тону-

са, особенно в руках (дистония), гипотония мышц.

Кроме того, у пациентов выявлены и другие «не неврологические» симптомы. Самым частым (в 40% случаев, по данным литературы) является поражение кожи с типичной локализацией в области ушных раковин и дистальных отделов конечностей в виде отека, эритемы, что напоминает обморожение; может отмечаться зуд [8, 16] (рис.1). Эти симптомы обусловлены воспалительными изменениями сосудов мелкого калибра и имели место у двух наблюдавшихся пациентов. Дерматит может усиливаться под действием холода. Могут отмечаться также гепатоспленомегалия, проблемы со зрением (глаукома), тугоподвижность суставов, гипотиреоз, сахарный диабет, кардиомиопатия, периферическая демиелинизирующая нейропатия, повышение уровня трансаминаз, транзиторная тромбоцитопения (чаще в дебюте заболевания), гемолитическая анемия, полигаммаглобулинемия.

На «инфекционный» процесс ошибочно указывают такие внесистемные проявления, как тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, повышение уровня трансаминаз и периодическая лихорадка. Данная картина также отмечалась у обследованных нами пациентов.

На компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томограммах (МРТ) головного мозга выявляется повреждение белого вещества (лейкодистрофия), отложение кальция. Эти грубые изменения приводят к тяжелым неврологическим расстройствам [17, 18]. При нейровизуализации обнаруживают следующие характерные изменения:

- атрофия головного мозга (в 94% случаях) с тенденцией к прогрессированию;
- поражение белого вещества — гиподенсивные участки на КТ или гиперинтенсивный сигнал в T2-взвешенном режиме МРТ по типу лейкодистрофии с преимущественной локализацией в перивентрикулярной области с возможной кистозной трансформацией в лобной и височной областях. Лейкодистрофия сохраняется в динамике, хотя в двух случаях сообщалось о частичной регрессии изменений в белом веществе;
- кальцификация, как правило, имеет двусторонний характер и затрагивает базальные ганглии (бледный



Рис. 1. Поражение кожи с типичной локализацией в области дистальных отделов конечностей, напоминающие обморожение.

шар, скорлупа, хвостатое ядро и часто зубчатое ядро мозжечка) [1, 18]. В 50–70% случаев кальцинаты обнаруживаются также в белом веществе, в частности в перивентрикулярной области. Они могут быть точечными, более крупными, иметь сливной характер. Однако необходимо отметить, что их количество не определяет тяжесть клинических проявлений и не влияет на прогноз. Динамика может быть разной: кальцинаты могут увеличиваться или уменьшаться. В дебюте заболевания выявляются не всегда. Поэтому кальцификацию структур головного мозга не следует рассматривать как облигатный критерий для постановки диагноза;

- билатеральный стриарный некроз определяется у пациентов с мутацией в гене *ADAR*.

У некоторых больных описана также аномалия мозолистого тела (гипогенезия/атрофия), атрофия ствола и мозжечка.

У обследованных нами пациентов были выявлены следующие изменения:

- умеренное повышение плотности в области базальных ганглиев (у 1);

- множественные разнокалиберные петрификаты (рис.2) в области боковых желудочков и межполушарной щели (у 3);
- частичная агнезия мозолистого тела, гипогенезия мозжечка, пахигирия лобных долей, множественные разнокалиберные петрификаты в больших полушариях и подкорковых ганглиях (у 1);
- диффузное изменение МР-сигнала от белого вещества, субатрофия и атрофия коры больших полушарий (у 2).

У 3 детей патологии при проведении нейровизуализации не обнаружено.

У 2 пациентов первого года жизни был выявлен лимфоцитоз (более 5 клеток/мм³) и повышение уровня интерферона- α (более 2 ЕД/мл) в цереброспинальной жидкости. Впервые этот лабораторный критерий описан Р. Lebon, подтверждается другими авторами и предлагается в качестве специфического маркера заболевания [9, 10]. Эти изменения цереброспинальной жидкости соответствуют воспалительному повреждению ткани мозга. Выявляемые изменения более характерны для дебюта заболевания, в после-

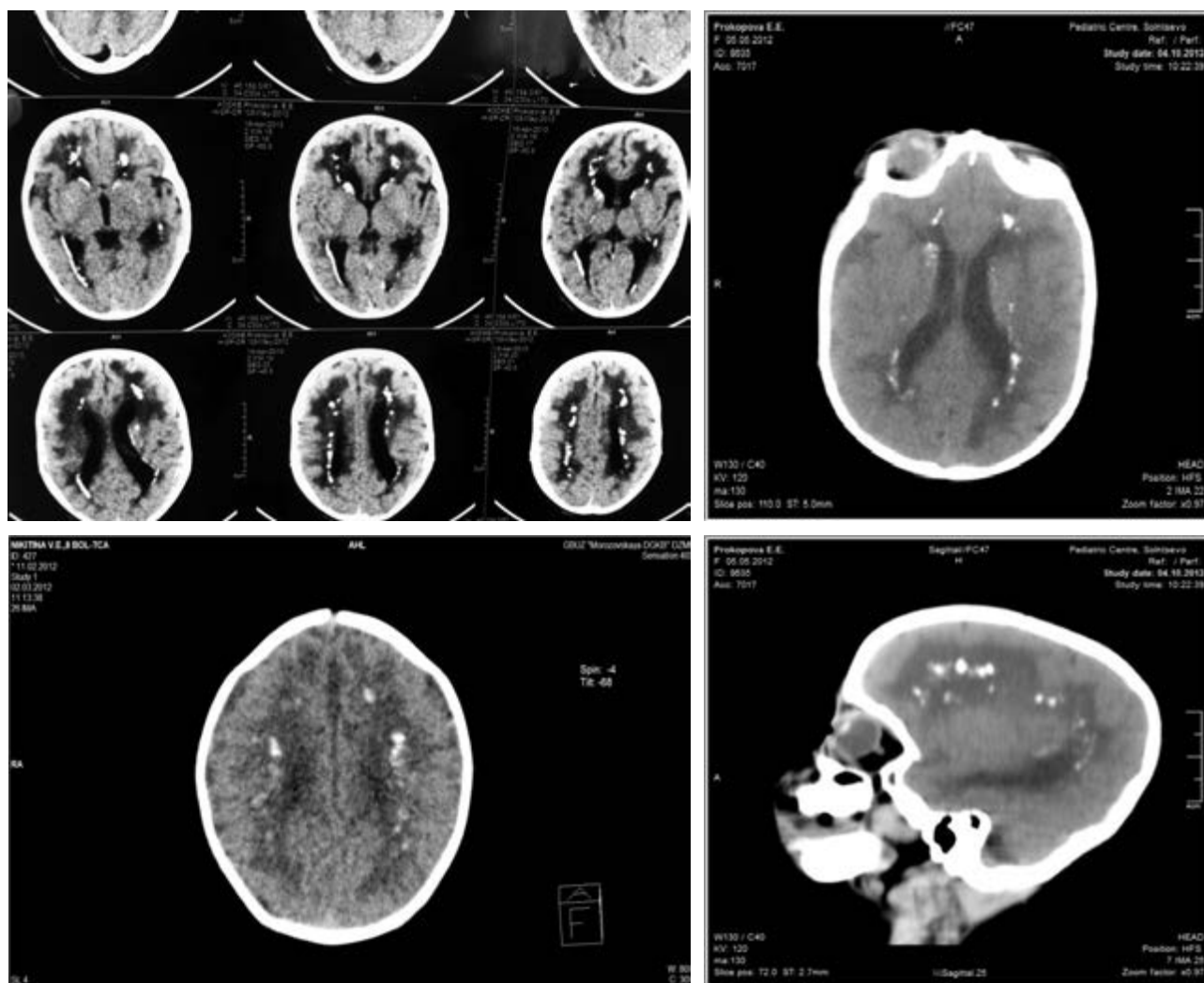


Рис. 2. КТ и МРТ головного мозга. Разнокалиберные множественные петрификаты в области боковых желудочков и межполушарной щели у детей с фенотипическими проявлениями синдрома Айкарди–Гутьерес.

дующем может отмечаться нормализация. Необходимо отметить, что эти два показателя не всегда увеличиваются одновременно. Есть сообщения, что для ранней стадии заболевания характерным является увеличение уровня интерферона- α при нормальном количестве лимфоцитов. В ряде случаев отмечается повышение содержания белка.

В общем анализе крови могут выявляться тромбоцитопения/анемия, в то время как повышение уровня интерферона- α в крови — менее постоянный признак. Значимое повышение наблюдается у детей с ранним началом заболевания и в меньшей степени — при позднем дебюте болезни.

Диагноз синдрома Айкарди—Гутьерес устанавливается на основании совокупности клинических симптомов, характерных изменений в ЦНС (по данным МРТ и КТ), а также в ликворе. Генетическое подтверждение диагноза необходимо, в частности, для проведения пренатальной диагностики при последующих беременностях.

Таким образом, критериями диагноза синдрома Айкарди—Гутьерес являются [1, 2, 9]:

- раннее начало энцефалопатии с психомоторной задержкой, спастикой, экстрапирамидными знаками, судорогами, тенденцией к микроцефалии;
- длительная лихорадка без идентификации инфекционных агентов;
- акродерматит по типу обморожения; дихроматоз (гипо- и гиперпигментация лица и тыльной поверхности рук и ног) при мутации в гене *ADAR*;
- кальцинаты в ЦНС (базальные ядра и белое вещество);
- лейкодистрофия;
- церебральная атрофия;
- изменения в ликворе: лимфоцитоз, повышение уровня интерферона- α без подтвержденной инфекции;
- исключение внутриутробных инфекций, в частности TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес).

Дифференциальный диагноз проводится с внутриутробными инфекциями, митохондриальными цитопатиями, метаболическими энцефалопатиями, сопровождающимися развитием кальцификатов в базальных ганглиях.

Терапия в настоящее время носит исключительно симптоматический характер и включает противоэpileптические препараты, физиотерапию, лечение сопутствующих инфекций, адекватное по калорийности питание, эндокринологический и офтальмологический мониторинг, исключение переохлаждения.

Гормональная терапия и терапия высокими дозами иммуноглобулина не показали своей эффективности. Однако отмечено, что на фоне лечения кортикостероидами происходит снижение уровня интерферона- α .

Прогноз зависит от тяжести симптомов. Ранний дебют заболевания с тяжелыми неврологическими расстройствами ассоциируется с плохим прогнозом и высоким риском смерти больного на первом году жизни. При позднем дебюте заболевания дети умирают в первые 10 лет жизни (8%).

Заключение

Синдром Айкарди—Гутьерес является генетическим детерминированным заболеванием с тяжелой клинической картиной. Редкость и неспецифичность клинических проявлений, схожесть с другими наследственными болезнями обмена веществ, а также внутриутробными инфекциями значительно затрудняют диагностику.

Приведенные нами клинические описания являются ярким тому примером. Лишь длительное и тщательное наблюдение за ребенком в динамике, результаты нейровизуализации и выделение на основании этого ведущего стойкого клинического симптома (судорожный синдром) позволили нам предположить, что данная тяжелая неврологическая симптоматика обусловлена генетически детерминированным заболеванием. Диагноз может быть установлен с помощью современного молекулярно-генетического анализа — экзомного секвенирования «панели» генов, ассоциированных с эпилепсией. Тем не менее используемый инструментальный метод исследования имеет ряд технологических особенностей и для клинической достоверности найденных вариантов рекомендуется их подтверждение с помощью капиллярного секвенирования. Необходимо отметить также, что нейровизуализация должна в обязательном порядке включать как МРТ, так и КТ головного мозга для получения полного представления об изменениях в ЦНС. Несмотря на то что ДНК-подтверждение диагноза получено только у 1 пациента, мы продолжаем генетические исследования для верификации диагноза, установленного на основании клинико-лабораторных данных.

Не исключено, что спектр генетических нарушений не будет ограничен найденными 7 генами, это лишь начало длинного пути к пониманию патогенеза заболевания. На основании данных литературы, а также приведенных клинических случаев можно сделать вывод, что всем пациентам, имеющим лейкоэнцефалопатию, не связанную с течением нейроинфекции, должно проводиться генетическое исследование с целью выявления наследственных форм заболевания. Современные методы молекулярно-генетического анализа, начиная с узких панелей, сформированных для диагностики ограниченного круга синдромов, и заканчивая полноэкзомным секвенированием, должны полноценно интегрироваться в диагностические алгоритмы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Goutières F., Aicardi J., Barth P. *et al.* Aicardi-Goutières syndrome: an update and results of interferon-alpha studies. *Ann Neurol* 1998; 44: 900–907.
2. Lanzi G., Fazzi E., D'Arrigo S. Aicardi-Goutières syndrome: a description of 21 new cases and a comparison with the literature. *Europ Paediatr Neurol* 2002; 6: 9–22.
3. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
4. Crow Y., Black D., Ali M. *et al.* Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutières syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *Med Genet* 2003; 40: 183–187.
5. Беленикин М.С., Жилина С.С., Мutowин Г.Р. и др. Изучение эпилептических энцефалопатий высокопроизводительным секвенированием панели генов. *Мед генетика* 2015; 14: 2: 21–22 (Belenikin M.S., Zhilina S.S., Mutovin G.R. *et al.* Study of epileptic encephalopathy by high-sequencing of gene panel. *Med genetika* 2015; 14: 2: 21–22.)
6. Crow Y., Hayward B., Parmar R. *et al.* Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. *Nat Genet* 2006; 38: 917–920.
7. Crow Y., Leitch A., Hayward B. *et al.* Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet* 2006; 38: 910–916.
8. Rice G., Patrick T., Parmar R. *et al.* Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 713–725.
9. Rice G., Forte G., Szykiewicz M. *et al.* Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1159–1169.
10. Lebon P., Meritet J., Krivine A. *et al.* Interferon and Aicardi-Goutières syndrome. *Europ J Paediatr Neurol* 2002; 6: 47–53.
11. Lee-Kirsch M., Gong M., Chowdhury D. *et al.* Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2007; 39: 1065–1067.
12. Rice G., Bond J., Asipu A. *et al.* Mutations involved in Aicardi-Goutières syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response. *Nat Genet* 2009; 41: 829–832.
13. Rice G., Kasher P., Forte G. *et al.* Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutières syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat Genet* 2012; 44: 1243–1248.
14. Abdel-Salam G., El-Kamah G., Rice G. *et al.* Chilblains as a diagnostic sign of aicardi-goutières syndrome. *Neuropediatrics* 2010; 41: 18–23.
15. Dale R., Gornall H., Singh-Grewal D. *et al.* Familial Aicardi-Goutières syndrome due to SAMHD1 mutations is associated with chronic arthropathy and contractures. *Am J Med Genet* 2010; 152: 938–942.
16. Tolmie J., Shillito P., Hughes-Benzje R. The Aicardi-Goutières syndrome (familial, early onset encephalopathy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis). *J Med Genet* 1995; 32: 881–884.
17. Kumar D., Rittey C., Cameron A. *et al.* Recognizable inherited syndrome of progressive central nervous system degeneration and generalized intracranial calcification with overlapping phenotype of the syndrome of Aicardi and Goutières. *Am J Med Genet* 1998; 75: 508–515.
18. Barth P.G. The neuropathology of Aicardi-Goutières syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 27–31.

Поступила 21.12.15

Микрофлора кишечника у детей с неотложными состояниями при острых кишечных инфекциях

З.М. Кулиева, А.И. Гасанов, Л.И. Рустамова, И.Б. Исрафилбекова

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку; Национальный НИИ медицинской профилактики им. В. Ахундова, Баку, Азербайджан

The intestinal microflora in children with emergencies due to acute enteric infections

Z.M. Kulieva, A.I. Gasanov, L.I. Rustamova, I.B. Israfilbekova

A. Aliyev Azerbaijan State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Baku, Azerbaijan; V. Akhundov National Research Institute of Medical Prophylaxis, Baku, Azerbaijan

Цель исследования — изучить состояние микрофлоры кишечника у детей с неотложными состояниями при кишечных инфекциях. Обследованы 147 пациентов в возрасте от 6 мес до 14 лет. Использовались клинический, копрологический и бактериологический методы исследований.

Показано, что у детей с неотложными состояниями, обусловленными кишечными инфекциями, преобладал дисбактериоз III степени. При анализе микробного пейзажа выделенных возбудителей отмечено доминирующее значение протеев, значительный удельный вес синегнойной палочки и постоянно значимый золотистый стафилококк.

Ключевые слова: дети, неотложные состояния, острые кишечные инфекции, дисбактериоз, условно-патогенная микрофлора.

Objective: to study the intestinal microflora in children with emergencies due to enteric infections.

Subjects and methods. A total of 147 patients aged 6 months to 14 years were examined. Clinical, scatological, and bacteriological studies were used.

Results. Grade III dysbacteriosis was shown to be prevalent in children with emergencies due to enteric infections.

Conclusion. Analysis of the microbial landscape of isolated pathogens revealed the dominant role of *Proteus* and a significant proportion of *Pseudomonas aeruginosa* and permanently relevant *Staphylococcus aureus*.

Key words: children, emergencies, acute enteric infections, dysbacteriosis, opportunistic pathogens.

Острые кишечные инфекции представляют одну из актуальных проблем здравоохранения. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 300 млн случаев диарейных заболеваний, что демонстрирует значимость данной группы инфекционной патологии человека, которая по своей распространенности уступает лишь респираторным инфекциям [1]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется от 534 тыс. до 811 тыс. острых кишечных инфекций [2, 3].

В последние годы удалось добиться значительно снижения летальности и частоты тяжелых осложнений после острых кишечных инфекций у детей. Однако перенесенная в детстве кишечная инфекция способна создать условия для формирования хронической патологии желудочно-кишечного тракта

и дисбиоза кишечника, что представляет угрозу для жизни и здоровья [4–6].

Известно, что острые кишечные инфекции обусловлены большой группой инфекционных агентов [7]. Среди них существенную роль играют условно-патогенные микроорганизмы, в частности энтеробактерии, такие как *P.mirabilis*, *P.vulgaris*, *P.genens*, *C.freundii*, *S.marcencens* [7, 8]. Особое значение имеют острые кишечные инфекции, в связи с развитием неотложных состояний у детей [9–11].

Цель настоящего исследования — изучить микрофлору кишечника у детей с неотложными состояниями при острых кишечных инфекциях.

Характеристика детей и методы исследования

Использованы 147 статистических учетных форм №25 (медицинская карта стационарного больного). В течение 2004 — 2007 гг. были обследованы 147 пациентов в возрасте от 6 мес до 3 лет с неотложными состояниями и нарушениями желудочно-кишечного тракта. Группу контроля составили 17 практически здоровых детей аналогичного возраста. При обследовании детей применялись клинические, копрологический и бактериологические методы. Количественные и качественные характеристики условно-патогенной микрофлоры определялись классическими методами [12].

Статистическую обработку материалов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев [13].

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:76–78

Адреса для корреспонденции: З.М. Кулиева — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева.

А.И. Гасанов — д.м.н., профессор, заведующий кафедры педиатрии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева.

Л.И. Рустамова — к.м.н., доцент, заведующая отдела вирусологии Национального научно-исследовательского института медицинской профилактики им. В. Ахундова, Баку, Аз 1065, ул. Дж. Джабарлы, 35.

И.Б. Исрафилбекова — ассистент кафедры педиатрии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Аз 1012, Тбилисский проспект, 3165 квартал.

Результаты и обсуждение

Возрастной состав пациентов был следующим: до 1 года — 79 детей, 1–3 года — 68. Из них 16 детей находились на грудном вскармливании, 82 — получали искусственное вскармливание, 49 — смешанное питание. Продолжительность болезни у 104 детей составила 10 дней, у 21 — больше 1 мес, у 1 — около 3 мес; 21 ребенок болел с момента рождения. До госпитализации 75 больных получали неоднократную антибактериальную терапию в амбулаторных условиях, остальные дети лечение не получали.

Основными клиническими проявлениями были гипертермия (39–39,5°C), повторные приступы рвоты, частый водянистый стул, интоксикация, вздутие живота. Преморбидный фон составляли: рахит I–II степени, гипотрофия II–III степени, анемия и аллергический диатез. У большинства (у 82%) детей отмечался токсикоз, экзикоз, на втором месте по частоте — судорожный синдром. В крайне тяжелом состоянии находился 91 ребенок, в очень тяжелом — 52, в агональном — 4. Степень тяжести состояния детей усугублялась сопутствующими заболеваниями, преморбидным фоном, характером вскармливания, а также необоснованным, нерациональным и длительным применением антибактериальных препаратов разных групп.

Результаты проведенных исследований показали, что частота встречаемости дисбактериоза различной степени по возрастным группам резко различались. Установлено, что во всех возрастных группах больных дисбактериоз II степени определялся у значительной части больных, достигая максимума в группе пациентов от 1 года до 3 лет. Тяжелая форма дисбактериоза III степени достигала максимальной частоты встречаемости в группе до 1 года.

Исследования показали, что при дисбактериозе кишечника в значительном количестве появлялись такие условно-патогенные микроорганизмы, как измененная кишечная палочка с гемолизирующими свойствами, протей, синегнойная палочка, клебсиелла, золотистый стафилококк, грибы рода *Candida* и др. Бифидобактерии отсутствовали или их количество было резко снижено, появлялись ассоциации условно-патогенных микробов.

При дисбиотических нарушениях II степени (субкомпенсированная форма) на фоне снижения содержания бифидобактерий выявлялись количественные и качественные изменения кишечной палочки, условно-патогенных микроорганизмов. Таких больных следует относить к группе риска, так как в неблагоприятных условиях у них могут развиваться кишечные дисфункции и распространение дисбиотических нарушений на весь желудочно-кишечный тракт. Что касается дисбактериоза III степени, то для него были характерны значительное снижение количества или отсутствие бифидофлоры в сочетании с резким изменением содержания кишечных палочек, возрас-

тание доли не свойственных здоровому человеку видов условно-патогенных микроорганизмов, в том числе в составе ассоциаций.

При микробиологической лабораторной диагностике проведено исследование 147 проб фекальных масс, из которых в 139 случаях были выделены 284 штамма микроорганизмов различной родовой принадлежности. Таксономическая структура обнаруженных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов характеризовалась широким разнообразием (см. рисунок).

Среди выделенных культур отмечались представители семейств: *Enterobacteriaceae* (родов *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*), *Pseudomonadaceae* (вида *Pseudomonas aeruginosa*), *Micrococcaceae* рода *Staphylococcus* видов *aureus*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Наибольшую часть составили бактерии рода *Proteus* (10,4%), вида *Staphylococcus aureus* (7,3%) и грибы рода *Candida* (35,4%). Представители вида *Pseudomonas aeruginosa* и рода *Klebsiella* составили 5,9 и 1,4% соответственно.

Условно-патогенные грамотрицательные бактерии были обнаружены в 68% проб среди всех случаев присутствия возможных грамотрицательных возбудителей ($n=66$), в то время как патогенные возбудители рода *Salmonella* выявлены в 23 случаях. Первое ранговое положение среди условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов занимали бактерии рода *Proteus*, которые присутствовали в фекалиях 17 (10,4%) детей. Бактерии рода *Klebsiella* были обнаружены у 1,4% детей.

В течение рассматриваемого периода (2004–2007 гг.) на достаточно высоком уровне сохранялся удельный вес частоты выявления синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) — в среднем 5,9%. Изучение частоты обнаружения общепризнанного возбудителя дисбактериоза у детей — золотистого стафилококка (*S.aureus*) показало, что удельный вес этого микроорганизма среди всех исследованных проб фекалий ($n=66$) составил 7,3%. При оценке его доли (25,6%) от общего числа проб с выявленными возможными возбудителями ($n=147$) оказалось, что *S.aureus* продолжает занимать одно из ведущих положений.

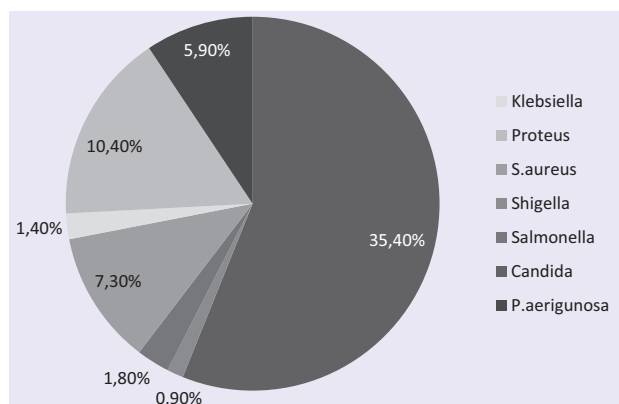


Рисунок. Таксономическая структура патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выделенных у детей при неотложных состояниях, обусловленных кишечными инфекциями

Как становится очевидным из наших данных, весьма высок процент случаев обнаружения дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Количество проб фекалий, в которых они выявлены, составило 34,2% от общего числа исследованных материалов ($n=147$) и 35,4% при оценке его частоты среди всех обнаруженных возможных возбудителей.

С помощью микробиологического анализа у 48,4% пациентов был диагностирован дисбактериоз II степени, у 22,4% — дисбактериоз III степени. При этом уменьшение численности бифидобактерий ниже $<10^7$ – 10^8 КОЕ/г фекалий установлено у всех обследованных, снижение ($<10^3$) — у 6,6% детей, а у 50,8% пациентов бифидофлора отсутствовала. Резкое снижение лактобактерий было зарегистрировано в 3,2% случаев. У 1 ребенка выявлена гемолизирующая кишечная палочка, а у 63,2% — условно-патогенная флора и у 35,4% — грибы рода *Candida*. *Citrobacter* и *Acinetobacter* выявлялись очень редко (в 3 и 5 случаев соответственно).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Астафьев В.А., Нурсаянова Л.П., Кириллова Л.И. и др. Острые кишечные инфекции в Иркутской области. Журн инфекц патол 2009; 16: 3: 65. (Astaf'ev V.A., Nursayanova L.P., Kirillova L.I. et al. Acute intestinal infections in the Irkutsk region. ZHurn infektsii patol 2009; 16: 3: 65.)
2. Анганова Е.В., Духанина А.В., Ермолаева Н.В., Чemezova Н.Н. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций у детей Иркутской области. Журн инфекц патол 2010; 17: 3: 18–19. (Anganova E.V., Dukhanina A.V., Ermolaeva N.V., Chemezova N.N. Clinical and epidemiological features of acute intestinal infections at children in the Irkutsk region. ZHurn infektsii patol 2010; 17: 3: 18–19.)
3. Диго Р.Н., Шаркова В.А., Алленов В.А. и др. Проблемы острых кишечных инфекций неустановленной этиологии в Приморском крае, пути их решения. Журн инфекц патол 2009; 16: 3: 102–103. (Digo R.N., Sharkova V.A., Allenov V.A. et al. Problems of acute intestinal infections of an unspecified etiology in Primorsky kraj: ways of their decision. ZHurn infektsii patol 2009; 16: 3: 102–103.)
4. Григорович М.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 3: 56–59. (Grigorovich M.S. Functional condition of a digestive tract and features of outcomes at acute intestinal infections. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2012; 3: 56–59.)
5. Дмитриева Г.М., Сорокина Р.И., Орешкина Н.Д. Характеристика эпидемического процесса острых кишечных инфекций в Красноярском крае на современном этапе. Журн инфекц патол 2010; 17: 3: 57–59. (Dmitrieva G.M., Sorokina R.I., Oreshkina N.D. Characteristic of epidemic process of acute intestinal infections in Krasnoyarsky kraj at the present stage. Zhurn infektsii patol 2010; 17: 3: 57–59.)
6. Зайцева Л.Ю., Калущий П.В. Эпидемиологические особенности заболеваемости острыми кишечными инфекциями у детей в Курской области. Журн инфекц патол 2013; 20: 1-4: 143–144. (Zajtseva L.Yu., Kalutskij P.V. Epidemiological features of acute intestinal infections incidence at children in Kursk

Заключение

Таким образом, установлено, что у детей с неотложными состояниями при кишечных инфекциях преобладает дисбактериоз III степени. Анализ таксономической структуры микроорганизмов, обнаруженных в фекалиях детей при неотложных состояниях, и спектр возможных возбудителей дисбактериоза позволяют заключить, что в настоящее время наиболее значительной является группа условно-патогенной микрофлоры. При этом обращает на себя внимание доминирующее значение среди грамотрицательных микроорганизмов бактерий рода *Proteus*, значительный удельный вес синегнойной палочки и постоянно значимый золотистый стафилококк. У детей с неотложными состояниями при кишечных инфекциях рекомендуется определение биоценоза кишечника для установления микрофлоры с целью выбора правильной стратегии и тактики лечения.

- region. Zhurn infektsii patol 2013; 20: 1-4: 143–144.)
7. Сергеев В.И. Эпидемиология острых кишечных инфекций. Пермь, 2008; 280. (Sergevin V.I. Epidemiology of acute intestinal infections. Perm', 2008; 280.)
8. Жеребцова Н.Ю. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей и подростков. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006; 24. (Zherebtsova N.Yu. Clinical and laboratory features of acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacterium in children. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 2006; 24.)
9. Бегиашвили Л.В. Клиническая оценка нарушений метаболической активности микрофлоры кишечника при ОКИ у детей и методы коррекции. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. М., 2010; 24. (Begiasvili L.V. Clinical assessment of metabolic activity deterioration of intestinal microflora at acute intestinal infections in children and methods of correction. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 2010; 24.)
10. Николаева И.В. Формирование кишечной микрофлоры ребенка, факторы, влияющие на этот процесс. Детские инфекции 2011; 3: 39–42. (Nikolaeva I.V. Formation of intestinal microflora of the child, the factors influencing this process. Detskie infektsii 2011; 3: 39–42.)
11. Усова Н.И. Формирование кишечного микробиоценоза, состояние проблемы. Вopr соврем пед 2011; 10: 4: 62–69. (Usova N.I. Formation of intestinal microbiocenosis, condition of the problem. Vopr sovrem ped 2011; 10: 4: 62–69.)
12. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. Под ред. М.О. Биргера. М.: Медицина, 1982; 464. (Reference book on microbiological and virologic methods of research. M.O. Birger (ed.). Moscow: Meditsina, 1982; 464.)
13. Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Астафьев В.А., Жданова С.Н. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе. М: МЕДпресс-информ, 2004; 112. (Savilov E.D., Mamontova L.M., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N. Application of statistical methods in the epidemiological analysis. Moscow: MEDpress-inform, 2004; 112.)

Поступила 07.12.15

Иммуноглобулиноterapia энтеровирусных менингитов у детей

О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко, А.А. Кимирилов

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», Астрахань

Immunoglobulin therapy for enteroviral meningitides in children

O.G. Kimirilova, G.A. Kharchenko, A.A. Kimirilov

Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russian Russia; A.M. Nichogi Regional Clinical Infectious Hospital, Astrakhan, Russia

Представлен материал собственных наблюдений по клинико-лабораторной эффективности отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения — габриглобина при энтеровирусных менингитах у детей.

Как показали проведенные исследования, использование габриглобина в комплексной терапии тяжелых форм энтеровирусных менингитов у детей уменьшало продолжительность интоксикации, общемозговой симптоматики, менингеального синдрома, сроки санации ликвора в 1,5 раза, стационарного лечения на $5,8 \pm 1,8$ дня по сравнению с группой больных, получавших общепринятую базисную терапию.

Ключевые слова: дети, энтеровирусный менингит, иммуноглобулин для внутривенного введения, острофазовые белки, микробицидная система лейкоцитов.

The authors give the material of their own observations on the clinical and laboratory efficacy of the Russian intravenous immunoglobulin Gabriglobin for the treatment of enteroviral meningitides in children.

The performed trials indicated that the use of Gabriglobin in the combination therapy of severe enteroviral meningitides in children reduced the duration of intoxication, global cerebral symptoms, meningeal syndrome, the time of cerebrospinal fluid sanitation by 1,5 times, and that of in-hospital treatment by $5,8 \pm 1,8$ days as compared to those who received conventional basic therapy.

Keywords: children, enteroviral meningitis, intravenous immunoglobulin, acute-phase proteins, leukocyte microbicidal system.

Вирусные менингиты и энцефалиты являются наиболее частыми клиническими формами нейротропных инфекций у детей. Заболевания характеризуются тяжестью течения, развитием неотложных состояний, высоким процентом летальности, что обуславливает актуальность изучения механизмов их патогенеза [1–11]. Независимо от этиологии патологические факторы этих заболеваний однотипны: гипоксия, нарушения микроциркуляции, приводящие к ишемии тканей головного мозга, ангиоспазму и повышению проницаемости сосудистой стенки с исходом в ликворную гипертензию, отек мозга и ишемический или геморрагический инсульты [12–16].

Содержание в крови и ликворе белков острой фазы при инфекционной патологии может использоваться для оценки тяжести состояния, эффективности лечения, дифференциальной диагностики, прогноза заболевания и развития осложнений. Простота методов определения делает использование концентрации белков острой фазы в клинической практике

актуальным и выполнимым. Увеличение концентрации этих белков в крови представляет собой маркер острого воспаления [17, 18]. Железосодержащие белки — лактоферрин, ферритин, трансферрин — оказывают бактерицидное и бактериостатическое действие, являются компонентами протеолитических каскадных реакций. Их концентрация изменяется при воспалительных процессах. Они играют существенную роль в бактерицидном потенциале лейкоцитов, влияют на фагоцитоз и обеспечивающие его завершённый характер микробицидные системы лейкоцитов — катионные белки, миелопероксидазу [19]. Изучение нарушений антивирусного и антимикробного потенциала клеток крови (нейтрофилов, лимфоцитов) актуально, так как данные клетки обеспечивают защиту гомеостаза и участвуют в последующих процессах иммунного характера. Изменения на клеточном уровне появляются до манифестации клинических симптомов болезни и могут сохраняться некоторое время после выздоровления.

Несмотря на использование противовирусных препаратов, частота резидуальных явлений перенесённого заболевания остается высокой и может достигать 60–80% [20], что требует совершенствования патогенетической терапии. В настоящее время в лечении тяжелых форм вирусных и бактериальных менингитов стали использовать иммуноглобулины для внутривенного введения, содержащие антитела к некоторым вирусным и бактериальным агентам, способствующие нейтрализации антигенов и их элиминации,

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:79–83

Адрес для корреспонденции: Кимирилова Ольга Геннадьевна — к.м.н., асс. кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета

Харченко Геннадий Андреевич — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой
414000 Астрахань, ул. Бакинская, д.121

Кимирилов Алексей Алексеевич — врач-реаниматолог Областной инфекционной клинической больницы им. А.М. Ничоги
414041 Астрахань, Началовское шоссе, д. 7

модуляции воспалительного процесса и стимуляции фагоцитоза, что является основанием для их включения в комплексную терапию вирусных менингитов [21]. Габриглобин обладает широким спектром терапевтического действия из-за содержания антител класса G к наиболее значимым вирусным и бактериальным возбудителям нейроинфекций. Этот белок подавляет аутоиммунные, нормализует метаболические процессы, оказывает ремиелинизирующее действие, способствует оптимизации течения инфекционного процесса в оболочках и веществе головного мозга, оказывает положительное влияние на иммунные сдвиги и биоэлектрическую активность головного мозга. Медико-биологическая и социальная значимость вирусных менингитов у детей, недостаточная изученность многих вопросов патогенеза, необходимость повышения эффективности лечения явились основными моментами, определяющими целесообразность настоящей работы с разработкой подходов к терапии вирусных менингитов у детей с использованием иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Цель работы: оптимизация лечения вирусных менингитов у детей на основе комплексного изучения иммунохимических маркеров воспаления, цитохимических методов исследования и оценки терапевтической эффективности отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения — габриглобина — у детей с энтеровирусными менингитами.

Характеристика детей и методы исследования

Основу исследования составили клинические наблюдения за 120 больными детьми в возрасте от 5 до 14 лет с тяжелыми формами менингита энтеровирусной этиологии. Критериями диагностики тяжелых форм менингита являлись: гипертермия, резко выраженный синдром повышенного внутричерепного давления (интенсивная головная боль, «мозговая» рвота, изменения сознания, судороги), синдром отека и набухания головного мозга (заторможенность, спутанность сознания, рефлексия, реакция на боль), резко выраженный менингеальный синдром, наличие неврологической микросимптоматики (горизонтальный нистагм, снижение сухожильных рефлексов, тонуса мышц). Судорожный синдром отмечался у 40%, нарушения сознания — у 14,2%, очаговая микросимптоматика — у 33,3% больных. Этиология заболевания подтверждалась ПЦР-диагностикой (выделением вирусных РНК из крови и ликвора), иммуноферментным анализом с использованием парных сывороток крови для определения антител. Диагностическим являлся титр IgM 1:800.

Методом случайной выборки были сформированы две группы больных. Группу сравнения составили 60 детей с тяжелыми формами энтеровирусного менингита, получавших стандартную терапию. Основную группу составили также 60 детей, равнозначных по возрасту, полу, этиологическому фактору и степени тяжести

заболевания. Дополнительно к стандартной терапии больные основной группы получали отечественный иммуноглобулин для внутривенного введения — габриглобин. Данный препарат назначался в разовой дозе 1,0 мл на 1 кг массы тела (максимальная доза 25 мл). Перед введением препарат разводили раствором натрия хлорида изотоническим 0,9% для инъекций или 5% раствором глюкозы для инъекций из расчета 1 часть препарата и 4 части разводящего раствора. Разведенный иммуноглобулин вводился внутривенно со скоростью 8–10 капель в минуту. Инфузии проводили ежедневно, курсом 3–5 введений. Продолжительность курса определялась динамикой клинико-лабораторных показателей. У детей старшего возраста иммуноглобулин вводили без дополнительного разведения внутривенно со скоростью 30 капель в минуту.

Критериями оценки эффективности габриглобина являлись продолжительность основных клинических симптомов заболевания (температурной реакции, менингеального синдрома), быстрота исчезновения нарушенных показателей крови, ликвора и отсутствие нежелательных реакций, связанных с введением иммуноглобулина. Содержание ферропротеинов (лактоферрин, ферритин, трансферрин) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, катионных белков — по методике [22], миелопероксидазы лейкоцитов — бензидиновым способом. Наиболее значимым для дифференциальной диагностики менингитов различной этиологии и контроля эффективности терапии является определение в сыворотке крови и ликворе концентрации белков острой фазы. Повышение их концентрации в ликворе связано с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и избыточным поступлением из сыворотки крови в ликвор [23].

Стандартная терапия включала оксигенотерапию как метод борьбы с гипоксией. Учитывая риск развития бактериальных осложнений, применяли антибиотики группы цефалоспоринов и аминогликозидов. глюкокортикостероиды коротким курсом (3 дня), гепаринотерапию под контролем коагулограммы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ MS Excel-2003 и Statistica 7,0

Результаты и обсуждение

У больных обеих групп отмечено острое начало заболевания с повышением температуры тела до 39°C и выше, наличие выраженной общемозговой симптоматики, менингеального синдрома, изменений ликвора воспалительного характера. Анализ гемограммы свидетельствовал, что применение внутривенного иммуноглобулина не оказало влияния на показатели красной крови, количество лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. В основной и контрольной группах до и после лечения данные значения были сопоставимы. Так, в основной группе среднее количество эритроцитов до лече-

ния составляло $3,8 \pm 0,05 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин $120 \pm 1,6$ г/л; лейкоциты $9,5 \pm 0,3 \cdot 10^9$ /л; нейтрофилы до 76% у 46,7% больных со сдвигом нейтрофилов до палочкоядерных у 27% больных, СОЭ $7,9 \pm 0,2$ мм/ч. В группе сравнения данные показатели до лечения составляли: эр. $3,9 \pm 0,08 \cdot 10^{12}$ /л; не $118 \pm 1,2$ г/л; $9,2 \pm 0,3 \cdot 10^9$ /л; н. до 74% у 43,3% больных со сдвигом до палочкоядерных у 22,3% больных, СОЭ $6,8 \pm 0,5$ мм/ч.

Установлена положительная корреляционная связь нейтрофилии с выраженностью и длительностью токсикоза ($r=0,39$; $p<0,05$), общемозговой симптоматикой ($r=0,6$; $p<0,001$). В течение первых 5 дней лечения лихорадка купировалась у 96,7% детей в основной группе и у 80% — в группе сравнения, а у остальных больных ее длительность превышала 6 дней. Аналогично изменялся и такой признак, как интоксикация, сохранявшийся только у одного больного в основной группе и у 18 (30%) — в группе сравнения после 6-го дня заболевания. Головная боль как следствие ликворной гипертензии сохранялась в обеих группах более длительно и после 6-го дня болезни отмечалась у 20 и 33,3% больных соответственно. Несмотря на это, эффект от введения иммуноглобулина достоверно прослеживался и по данному признаку. Рвота исчезала в обеих группах в течение 4–5 дней лечения, с некоторым преимуществом у больных основной группы (1–3-й день). Менингеальные симптомы купировались в одинаковые сроки и после 6-го дня терапии сохранялись у 46,7% больных основной группы и у 56,7% — группы сравнения.

Цитоз ликвора в первые 3 дня заболевания не превышал 300 клеток, с преобладанием нейтрофилов у 76,7% больных основной и у 73,3% — группы сравнения, что характерно для начала заболевания при энтеровирусных менингитах. Включение в комплексную терапию габриглобина способствовало уменьшению количества клеток ликвора к 6–7-му дню лечения в основной группе с 238 до 96 (в 2,5 раза) и полной его санации к 13–14-му дню. В группе сравнения к 6–7-му дню цитоз ликвора уменьшался с 240 до 124 (в 1,9 раза), а полной санации ликвора к 14-му дню не отмечалось; у 55,3% больных сохранялся цитоз до 20 клеток лимфоцитарного характера.

Содержание белка в спинномозговой жидкости в обеих группах в первые 3 дня заболевания в 2 раза превышало норму. К 6–7-му дню лечения его величина снижалась до нормальных показателей, и достоверных различий данного показателя от вида терапии не прослеживалось.

Уровень глюкозы в ликворе в начале заболевания достоверно отличался от нормы ($2,9 - 3,0$ ммоль/л). На 6–7-й день лечения уровень глюкозы повышался в основной группе в 1,3 раза, в группе сравнения — в 1,1 раза. В последующем в основной группе этот показатель находился в пределах нормы, а в группе сравнения полная нормализация произошла только к 13–14-му дню лечения. Повышение уровня глюкозы в ликворе на фоне лечения можно рассматривать

как критерий эффективности проводимой терапии и улучшения прогноза, так как между тяжестью клинических проявлений и данным показателем имеется коррелятивная связь ($r=0,9$, $p<0,004$). К 6–7-му дню лечения происходило снижение содержания хлоридов в спинномозговой жидкости до $106 - 113$ ммоль/л, с последующей нормализацией к 10–12-му дню лечения в основной группе и к 13–14-му дню и позже — в группе сравнения.

Таким образом, применение габриглобина при энтеровирусных менингитах у детей способствовало нормализации качественного и количественного состава спинномозговой жидкости в основной группе быстрее, чем в группе сравнения, уменьшало длительность клинической симптоматики и стационарного лечения больных.

Для дополнительной оценки эффективности лечения больных вирусными менингитами анализировался ряд лабораторных показателей белков острой фазы, микробицидной системы лейкоцитов. Данные, приведенные на рис. 1, демонстрируют, что до лечения уровень сывороточного лактоферрина был незначительно снижен в обеих группах по сравнению с нормой. Содержание трансферрина было незначительно повышено ($p>0,05$), а ферритина — превышало показатель нормы в 1,7 и 1,8 раза ($p<0,05$).

На 5–6-й день лечения внутривенным иммуноглобулином показатель лактоферрина сыворотки крови увеличивался и к 13–14-му дню приближался к норме, составляя $879,5 \pm 76,7$ нг/мл. В группе сравнения происходило дальнейшее снижение показателя до $376,8 \pm 53,0$ нг/мл, что в 2,5 раза ниже нормы и в 2,2 раза ниже показателя до начала терапии.

Уровень ферритина в основной группе до и после лечения достоверно не различался, в группе сравнения на 13–14-й день терапии этот показатель повысился в 1,3 раза ($p<0,05$). Показатели трансферрина до и после лечения в основной группе не имели достоверных различий ($p>0,05$), в группе сравнения — увеличились в 1,2 раза.

Лактоферрин участвует в межклеточной кооперации фагоцитирующих клеток. При этом его уровень является точным индикатором кинетики нейтрофилов, маркером специфических гранул нейтрофилов. Секретция лактоферрина из специфических гранул сопровождается активацией рецепторного поля клеток за счет встраивания белков-рецепторов в наружную мембрану нейтрофилов. Нарушение бактерицидной функции нейтрофилов связывают со уменьшением активности лактоферрина, что подтверждается снижением уровня катионных белков и миелопероксидазы (рис. 2). Недостаток железа и железосвязывающих белков влияет на иммунный ответ и функции лимфоцитов. Снижение уровня лактоферрина в крови при вирусных заболеваниях является predisposing фактором к развитию бактериальных осложнений. В то же время можно отметить, что при затяж-

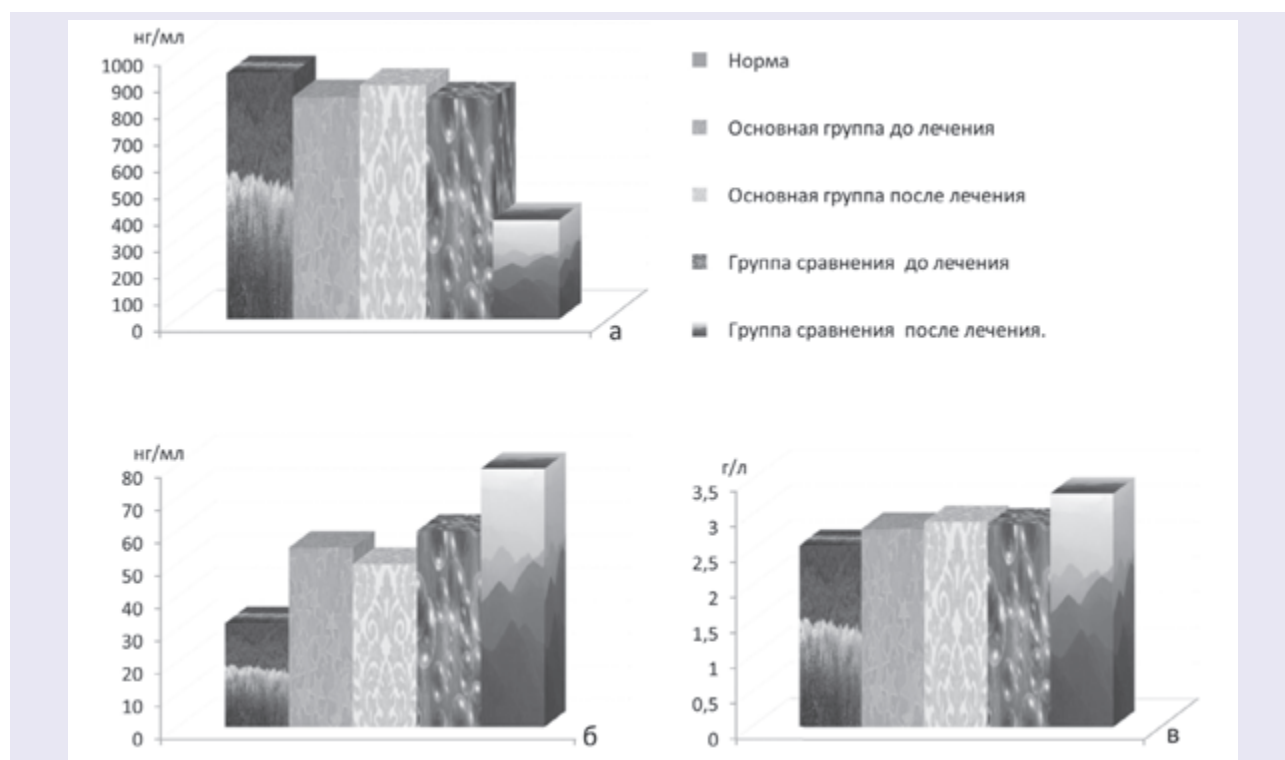


Рис. 1. Динамика уровня лактоферрина (а), ферритина (б) и трансферрина (в) в сыворотке крови при тяжелых формах энтеровирусных менингитов у детей в зависимости от проводимой терапии.

ных и хронических процессах повышение показателя лактоферрина свидетельствует об адекватной реакции данной системы защиты на воспаление и способствует более благоприятному течению заболевания.

Изменения уровня трансферрина и ферритина в нашем исследовании отражают развитие острой фазы воспаления и сопровождаются изменениями провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β и факторанекроза опухоли- α), под действием которых происходит усиленная транскрипция и синтез протеинов и освобождение нейтрофилами лактоферрина, который, в свою очередь, захватывает железо и ведет к гипосидеремии [7, 8]. В конечном счете снижение уровня сывороточного железа приводит к снижению уровня сывороточного трансферрина.

При исследовании уровня катионных белков у больных с тяжелыми формами вирусных менингитов после курса внутривенного иммуноглобулина отмечалось умеренное достоверное ($p < 0,05$) его повышение по сравнению с таковым до лечения,

что указывает на иммуномодулирующее действие препарата, его нормализующее влияние на уровень катионных белков (см. рис. 2). У больных группы сравнения показатель катионных белков на фоне терапии не менялся и оставался ниже нормы ($p < 0,5$), что может свидетельствовать об истощении кислородонезависимых бактерицидных механизмов нейтрофилов и супрессии данной системы. Аналогичные изменения отмечены при определении динамики уровня миелопероксидазы, отражающей кислородозависимую бактерицидную активность нейтрофилов.

Включение в комплексную терапию габриглобина способствовало достоверному по сравнению с базисной терапией повышению показателей микробицидной системы лейкоцитов, что подтверждается достоверной корреляцией уровня катионных белков и миелопероксидазы с выраженностью и продолжительностью токсикоза ($r = 0,59$; $p < 0,05$), общемозговой симптоматики ($r = 0,45$; $p < 0,001$), сроками санации ликвора ($r = 0,72$; $p < 0,002$).

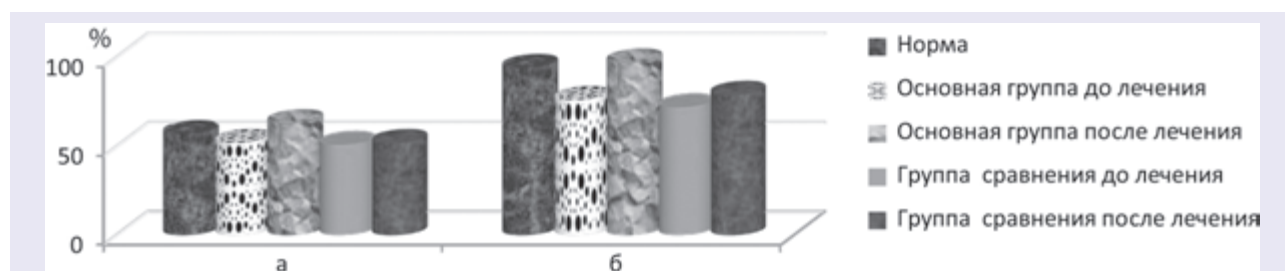


Рис. 2. Динамика уровня катионных белков (а) и миелопероксидазы лейкоцитов крови (б) при тяжелых формах энтеровирусных менингитов у детей в зависимости от проводимой терапии.

Заключение

Таким образом, использование габриглобина в комплексной терапии тяжелых форм энтеровирусных менингитов у детей снижало длительность интоксикации, общемозговой симптоматики, менингеального синдрома, сроки санации ликвора

в 1,5 раза и длительность стационарного лечения на $5,8 \pm 1,8$ дня по сравнению с базисным лечением, а также устраняло дисбаланс лактоферрина, трансферрина, ферритина сыворотки крови, катионных белков и миелопероксидазы лейкоцитов.

Побочных эффектов препарата в нашем исследовании не было выявлено.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. СПб.: Фолиант, 2001; 123. (Lobzin Yu.V., Pilipenko V.V., Gromyko Yu.N. Meningitis and encephalitis. Saint Petersburg: Foliant, 2001; 123.)
2. Альмишева А.Ш. Эпидемиологические и экологические аспекты серозных менингитов энтеровирусной природы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2008; 19. (Almisheva A.S. Epidemiological and ecological aspects of serous meningitis enterovirus nature. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 2008; 19.)
3. Михайлова Е.В., Штейнберг А.В., Еремеева И.Г. Алгоритм этиологической диагностики менингита у детей с учетом уровня белков острой фазы воспаления. Детские инфекции 2008; 7: 4: 61–64. (Mihaylova E.V., Steinberg A.V., Eremeeva I.G. Algorithm etiologic diagnosis of meningitis in children taking into account the level of acute phase proteins of inflammation. Detskie infektsii 2008; 7: 4: 61–64.)
4. Протасеня И.И. Энтеровирусная инфекция у детей. Автореф. дисс. ... док. мед. наук. М 2010; 42. (Protasenya I.I. Enterovirus infection in children. Avtoref. diss. ... d.m.n. Moscow, 2010; 42.)
5. Волкова Н.Н., Мусабаев Э.И., Шерматов В.А. Лихорадка Западного Нила в Узбекистане. Инфекционные болезни 2012; 10: 2: 26–29. (Volkova N.N., Musabaev E.I., Shermatov V.A. West Nile fever in Uzbekistan. Infektsionnye bolezni 2012; 10: 2: 26–29.)
6. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов у детей в современных условиях. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 3: 38–42. (Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikov I.M. Clinical and laboratory features of enteroviral meningitis in children in modern conditions. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2012; 3: 38–42.)
7. Мишакина Н.О., Кашуба Э.А., Ханипова Л.В. и др. Иммунологические показатели у детей в острый период энтеровирусного менингита. Лечение и профилактика 2012; 3: 4: 14–18. (Mishakina N.O., Kashuba EA, Hanipova L.V. et al. Immunological parameters in children during the acute enteroviral meningitis. Lechenie i profilaktika 2012; 3: 4: 14–18.)
8. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Байкова О.Ю. и др. Этиология серозных менингитов в г. Москве в 2008 – 2012 гг. Инфекционные болезни 2013; 11: 1: 167. (Ivanova O.E., Eremeeva T.P., Baykova O.Yu. et al. The etiology of serous meningitis in Moscow in 2008 – 2012 years. Infektsionnye bolezni 2013; 11: 1: 167.)
9. Зиновьева Л.Н., Иванов И.В. Клиническая характеристика серозных менингитов у детей. Инфекционные болезни 2014; 12: 1: 187. (Zinoveva L.N., Ivanov I.V. Clinical characteristics of serous meningitis in children. Infektsionnye bolezni 2014; 12: 1: 187.)
10. Cantile C., De Guardo G., Eleni C., Arispici M. Clinical and neuropathological features of West Nile virus equine encephalomyelitis in Italy. Equine Vet J 2000; 32: 1: 31–35.
11. Archimbaut C. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. J Med Virol 2009; 81: 1: 42–48.
12. Бузунова С.А., Архипов Г. С., Исаков В.А. и др. Цитофлавин в комплексной терапии серозных и гнойных менингитов. Метод. пособие. В. Новгород, 2007; 29. (Buzunova S.A., Arkhipov G., Isakov V.A. et al. Tsitoflovin in the complex therapy of serous and purulent meningitis. Handbook. V. Novgorod, 2007; 29.)
13. Скрипченко Н.В. Внутривенные иммуноглобулины при нейроинфекциях у детей. Пособие для врачей. М 2009; 18. (Skrichenko N.V. Intravenous immunoglobulins in children with neuroinfections. Manual for physicians. Moscow, 2009; 18.)
14. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Кражева С.С. Заразные болезни человека. М: Медицина, 2009; 262. (Yuschuk N.D., Vengerov Y.Y., Kryazheva S.S. Infectious human disease. Moscow: Meditsina, 2009; 262.)
15. Мартынова Г.П., Картель Т.С., Кутищева И.А. Менингиты энтеровирусной этиологии у детей. Инфекционные болезни 2013; 11: 1: 253. (Martynova G.P., Cartel T.S., Kutischeva I.A. Enteroviral meningitis etiology in children. Infektsionnye bolezni 2013; 11: 1: 253.)
16. Tsai T.F., Popovici F., Cemescu C. et al. Campbell, West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. Lancet 1998; 352: 9130: 767–771.
17. Анечкин В.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г. Белки острой фазы и их клиническое значение. Медицина 1988; 8: 39–48. (Anechkina V.A., Novikov L.I., Liutov A.G. Acute phase proteins and their clinical significance. Meditsina 1988; 8: 39–48.)
18. Козловская Л.А. Белки острой фазы. Врач 2002; 19: 29–31. (Kozlovskaya L.A. Acute phase proteins. Vrach 2002; 19: 29–31.)
19. Губжикова Е.Б. Цитохимия катионного белка при острых пневмониях. Фундаментальные исследования 2004; 1: 49. (Gubzhokova E.B. Cytochemistry cationic protein in acute pneumonia. Fundamental'nye issledovaniya 2004; 1: 49.)
20. Баликин В.Ф., Сулейманова Ф.К. Интенсификация циклофероном антимикробной терапии при гнойных менингитах у детей. Вopr соврем педиатр 2006; 5: 1: 46. (Balikin V.F., Suleimanova F.K. Intensification cycloferon antimicrobial therapy in purulent meningitis in children. Vopr sovrem pediater 2006; 5: 1: 46.)
21. Бочкарева С.С., Лютов А.Г., Новиков Л.И. Оценка специфической активности отечественного иммуноглобулинового препарата для внутривенного введения Габриглобин – Jg G. Астраханский мед журнал 2011; 4: 36–38. (Bochkareva S.S., Liutov A.G., Novikov L.I. Evaluation of specific activity of domestic immunoglobulin preparation for intravenous administration Gabriglobin – Jg G. Astrakhanskij med zhurnal 2011; 4: 36–38.)
22. Пигаревский В. Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. М: Медицина 1978; 302. (Pigarevsky V.E. Granular leukocytes and their properties. Moscow: Meditsina, 1978; 302.)
23. Скрипченко Н.В. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей. СПб, 2013; 116. (Skrichenko N.V. Emergencies at neuroinfections children. SPb 2013; 116.)

Поступила 26.10.16

Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов

Н.А. Троегубова, Н.В. Рылова, Р.Р. Гильмутдинов, А.П. Середя

Казанский государственный медицинский университет; ФГУП «Центральный научно-исследовательский институт "Геолнеруд"»; Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва

The levels of bioelements in the saliva and hair of young athletes

N.A. Troegubova, N.V. Rylova, R.R. Gilmutdinov, A.P. Sereda

Kazan State Medical University; Geolnerud Central Research Institute; Federal Research Center of Sports Medicine and Rehabilitation, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

Исследовано содержание биоэлементов кальция, калия, магния, железа, цинка, хрома и селена в слюне и волосах 130 детей и подростков: 35 пловцов, 47 хоккеистов, 20 фехтовальщиков и 28 школьников, дополнительно не занимающихся спортом. Использовали методы атомно-эмиссионной спектроскопии и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Целью исследования явилось изучение особенностей макро- и микроэлементного состава слюны и волос юных спортсменов. Установлено, что для всех юных спортсменов характерно высокое содержание калия и селена в волосах, селена и хрома в слюне и достоверно низкое содержание калия в слюне ($p < 0,05$), что отражает интенсивность минерального обмена в условиях физических нагрузок. Выявлены индивидуальные особенности содержания химических элементов в исследуемых биологических субстратах в зависимости от вида спорта: уровень кальция и магния в слюне снижен, а содержание железа в волосах повышено у фехтовальщиков ($p < 0,05$); для занимающихся хоккеем на траве характерны более высокие показатели цинка ($p < 0,05$). При сопоставлении содержания биоэлементов в волосах и слюне доказана статистически значимая взаимосвязь для калия ($R = -0,72$; $p < 0,001$) и селена ($R = 0,44$; $p = 0,004$). С целью ранней диагностики дисбаланса макро- и микроэлементов у юных спортсменов рекомендовано проведение неинвазивных скрининговых исследований минералов в слюне и волосах. Обоснована необходимость выделения юных спортсменов в группу риска по развитию дисмакро- и микроэлементозов.

Ключевые слова: дети, юные спортсмены, макро- и микроэлементы, слюна, волосы, дефицит биоэлементов.

The salivary and hair levels of bioelements, such as calcium, potassium, magnesium, iron, zinc, chromium, and selenium, were investigated in 130 children and adolescents, including 35 swimmers, 47 hockey players, 20 fencers, and 28 schoolchildren who did not additionally go in for sports. Atomic emission spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry were applied. The aim of our study was to investigate the characteristics of macro- and microelemental composition of the saliva and hair of young athletes. The investigation established that that all young athletes showed the high levels of potassium and selenium in their hair, those of selenium and chromium in the saliva, and a significantly low concentration of potassium in the saliva ($p < 0,05$), reflecting the intensity of mineral exchange during physical exercises. Individual characteristics were found in the content of chemical elements in the test biological substrates in relation to the kind of sports: the salivary levels of calcium and magnesium were reduced and the hair level of iron was increased in fencers ($p < 0,05$); and the field-hockey players had higher zinc values ($p < 0,05$). Comparison of the hair and salivary concentrations of bioelements established that there was a statistically significant relationship for potassium ($R = -0,72$; $p < 0,001$) and selenium ($R = 0,44$; $p = 0,004$). Non-invasive screening studies of salivary and hair minerals are recommended for the early diagnosis of an imbalance in macro- and microelements in young athletes. There is evidence that young athletes should be identified as a group of patients at risk for an imbalance of macro- and microelements.

Key words: children; young athletes; macro- and micronutrients; saliva; hair; bioelement deficiencies.

Дисмакро- и микроэлементозы встречаются у подавляющего большинства населения различных регионов России [1]. Отклонения в содержании химических элементов в организме человека могут быть вызваны различными факторами: внешними (экология, питание, образ жизни) или внутренними (забо-

левания, генетические особенности и др.). Проблема распространенности дисбаланса минералов у детей на сегодняшний день остается актуальной [2, 3].

Дисэлементозы у юных спортсменов — наименее изученные, хотя и чрезвычайно распространенные состояния. Организм ребенка, испытывающий предельные физические и психоэмоциональные нагрузки, высокочувствителен к дефициту биоэлементов [4, 5]. Нарушение обмена минералов служит одним из факторов, способных привести к широкому спектру расстройств в состоянии здоровья детей и подростков. Донозологическая диагностика дисмакро- и микроэлементозов представляет собой определение стадии адаптационного процесса на пути от здоровья к болезни. Исходя из этого целью настоящего исследования явилось изучение особенностей макро- и микроэлементного состава волос и слюны юных спортсменов.

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:84–88

Адрес для корреспонденции: Троегубова Наталья Александровна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., профессор той же кафедры
420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Гильмутдинов Руслан Равилевич — химик-аналитик ФГУП ЦНИИ «Геолнеруд»

420097 Казань, ул. Зинина, д. 4

Середя Андрей Петрович — директор Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации

121059 Москва, ул. Б. Дорогомиловская, д. 5

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 130 детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет; были сформированы 4 группы исследования. Контрольную группу составили 28 школьников (20 девочек, средний возраст $14,4 \pm 0,37$ года, 8 мальчиков, средний возраст $14,75 \pm 0,61$ года), не занимающихся спортом профессионально (уроки физической культуры два раза в неделю без посещения дополнительных спортивных секций).

В 1-ю группу исследования вошли 35 юных спортсменов (25 мальчиков, средний возраст $15,12 \pm 0,2$ года и 10 девочек, средний возраст $14,55 \pm 0,5$ года) муниципального автономного образовательного учреждения ДО «Детско-юношеская спортивная школа плавания "Касатка"» Казани. Во 2-ю группу исследования включены 47 спортсменов (29 мальчиков, средний возраст $15,78 \pm 0,2$ года, 18 девочек, средний возраст $15,68 \pm 0,25$ года) Республиканской специализированной детско-юношеской спортивной школы олимпийского резерва по хоккею на траве «Динамо» Республики Татарстан. В 3-й группе было 20 юных спортсменов (10 мальчиков, средний возраст $14,5 \pm 0,58$ года, 10 девочек, средний возраст $14,8 \pm 0,5$ года) Республиканской специализированной детско-юношеской спортивной школы олимпийского резерва по фехтованию Республики Татарстан.

Для участия в исследовании отбирали детей 1-й и 2-й групп здоровья с отсутствием жалоб, отсутствием острых и хронических заболеваний. У всех детей в течение месяца не наблюдалось повышения температуры тела, никто из них не принимал медицинские препараты, биологически активные добавки, витаминно-минеральные комплексы. Распределение по возрасту и полу в группах исследования было примерно одинаковым. Юные спортсмены различались по видам спорта; стаж занятий, спортивная квалификация были сопоставимы.

Для оценки элементного статуса детей и подростков в качестве биосубстратов использовали волосы и слюну — забор этого материала безболезненный, нетравматичный, не требует соблюдения специальных условий, имеет хорошие перспективы для осуществления неинвазивных способов контроля за состоянием здоровья детского населения. Концентрация химических элементов в волосах наиболее полно отражает их тканевое содержание, коррелирует с элементным профилем внутренней среды организма, не зависит от суточной ритмики физиологических процессов и временных особенностей рациона [6]. Состав слюны, в отличие от сыворотки крови, стал предметом изучения только в последние десятилетия. Слюнные железы тонко реагируют на любые изменения в состоянии внутренних органов и систем организма, будь это патологический процесс или физиологическое состояние [7].

Отбор проб проводили по общепринятой методике. В волосах и слюне определяли 7 химических элементов, которые, по данным литературы, являются наиболее важными для восстановления физической работоспособности [8]. Исследование содержания макроэлементов кальция, магния, калия и микроэлемента железа проводили методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на аппарате Optima 2000 DV, PerkinElmer/США. Методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Elan 9000, PerkinElmer Sciex/США определяли уровень микроэлементов хрома, цинка, селена.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и IBM SPSS Statistics 20. Методами вариационной статистики рассчитывали: среднее значение (M), ошибку средней величины (m), среднее квадратическое отклонение (σ). Достоверность различий средних сравниваемых величин (p) определяли по коэффициенту Стьюдента (t). Кроме того, был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона (r), дисперсионный анализ с определением критерия Фишера (F) и парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Тьюки.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлены значительные различия в макро- и микроэлементном составе волос и слюны детей, профессионально занимающихся спортом, по сравнению со школьниками с обычным уровнем физических нагрузок. Анализ полученных данных показал зависимость содержания калия в слюне обследуемых от спортивной активности (табл. 1). Так, уровень калия в контрольной группе был выше, чем у юных спортсменов ($p < 0,001$). Отметим, что при сравнении содержания калия в слюне у мальчиков и девочек нами не было установлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Причины пониженного содержания данного макроэлемента в слюне юных спортсменов могут быть разнообразны. Одна из них обусловлена перемещением калия из внеклеточного пространства внутрь клеток. Кроме того, в условиях мышечного напряжения включается механизм терморегуляции — потоотделение. Показатели, полученные нами, согласуются с результатами А.В. Грязных и А.П. Кузнецова [9], установивших, что при выполнении физических нагрузок потеря электролитов с потом сказывается на электролитном балансе пищеварительных секретов, в том числе слюны.

Выявлено, что в волосах у юных спортсменов уровень калия был выше в сравнении с контролем. Наиболее высокие значения показателя отмечались в группе фехтовальщиков — $115,7 \pm 30,3$ мкг/г

(в контроле — $30,4 \pm 6,6$ мкг/г; $p < 0,001$). По данным В.Г. Реброва, повышение уровня калия в волосах может означать избыточное накопление в организме, перераспределение этого элемента между тканями, дисбаланс электролитов [10]. По мнению А.В. Скального, повышенная концентрация в волосах жизненно необходимых химических элементов обычно свидетельствует о выведении их из организма (стадия преддефицита). В своих исследованиях автор показал, что подавляющее большинство случаев дисмикроэлементозов у спортсменов можно отнести к разряду профессиональных, связанных с повышенными физическими и психоэмоциональными нагрузками [11].

При изучении микроэлементного состава волос и слюны получены любопытные данные по селену (табл. 2). Установлено, что содержание данного элемента было повышено в биосубстратах всех детей и подростков с интенсивным уровнем физических нагрузок. Увеличение содержания селена в слюне у спортсменов было статистически значимым в группе девочек ($F=10,21$; $p < 0,001$). У мальчиков, занимающихся спортом, также отмечалось увеличение уровня селена в слюне, однако изменения были статистически незначимыми ($F=2,24$; $p=0,091$).

По нашему мнению, возрастание содержания селена в слюне говорит не об избытке его в организме,

а о повышенном использовании. У спортсменов, деятельность которых связана с проявлением выносливости, происходит усиление образования свободных радикалов, активация процессов окисления липидов в тканях, это истощает антиоксидантные системы организма, приводит к ускорению обмена селена в биологических жидкостях [12].

Уровень селена в волосах был также повышен в группах юных спортсменов. В контрольной группе он составлял $0,41 \pm 0,02$ мкг/г, у девочек 2-й группы (хоккей на траве) — $0,48 \pm 0,01$ мкг/г ($p=0,009$), у девочек и мальчиков 3-й группы (фехтование) — $0,54 \pm 0,02$ мкг/г ($p=0,008$) и $0,52 \pm 0,03$ мкг/г ($p=0,005$) соответственно. Повышение уровня селена в волосах является неблагоприятным фактором и означает состояние преддефицита. Этот микроэлемент способствует нормальному развитию клетки, стимулирует иммунитет, является антиоксидантом и оказывает защитное действие на цитоплазматические мембраны, не допуская их повреждения [13].

Нами был проведен корреляционный анализ зависимости уровня изучаемых элементов в слюне от их содержания в волосах. Статистически значимая взаимосвязь отмечалась при сопоставлении содержания в волосах и слюне калия ($R=-0,72$; $p < 0,001$) и селена ($R=0,44$; $p=0,004$). В первом случае корреляционная связь была обратной, высокой степени

Таблица 1. Среднее содержание калия в слюне (в мкг/г) обследуемых различного пола в зависимости от занятий спортом.

Группа обследованных	Пол		p
	мальчики	девочки	
Контроль (К)	$1388,3 \pm 186,5$	$1484,3 \pm 81,9$	0,647
1-я группа (плавание)	$783,2 \pm 31,5$	$756,0 \pm 74,7$	0,743
2-я группа (хоккей на траве)	$770,8 \pm 37,1$	$807,7 \pm 42,2$	0,516
3-я группа (фехтование)	$547,4 \pm 86,9$	$493,6 \pm 91,6$	0,675
F Фишера, p	$17,89$; $<0,001$	$33,75$; $<0,001$	
апостериорные сравнения по методу Тьюки:			
p_{K-1}	$<0,001$	$<0,001$	
p_{K-2}	$<0,001$	$<0,001$	
p_{K-3}	$<0,001$	$<0,001$	

Таблица 2. Среднее содержание селена в слюне (в нг/г) обследуемых различного пола в зависимости от занятий спортом

Группа обследованных	Пол		p
	мальчики	девочки	
Контроль (К)	$8,1 \pm 0,9$	$5,8 \pm 0,3$	0,048
1-я группа (плавание)	$11,3 \pm 1,0$	$11,8 \pm 1,8$	0,804
2-я группа (хоккей на траве)	$12,7 \pm 1,5$	$12,2 \pm 1,9$	0,847
3-я группа (фехтование)	$15,5 \pm 1,5$	$14,8 \pm 1,2$	0,740
F Фишера; p	$2,24$; $0,091$	$10,21$; $<0,001$	
Апостериорные сравнения по методу Тьюки	$p > 0,05$	$p_{K-1} = 0,01$ $p_{K-2} = 0,002$ $p_{K-3} < 0,001$	

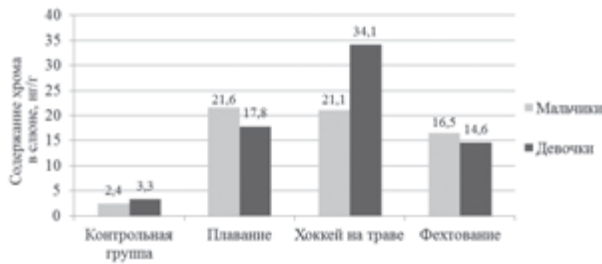


Рисунок. Среднее содержание хрома в слюне (в нг/г) обследованных детей.

по шкале Чеддока. Во втором случае отмечалась умеренной степени прямая корреляционная связь между содержанием в волосах и слюне. Анализируя полученные результаты, можно отметить, что элементный состав как слюны, так и волос адекватно отражает физиологическое состояние организма и находится в корректном соответствии друг с другом.

В нашем исследовании было обнаружено также повышенное содержание хрома в слюне юных спортсменов всех групп (см. рисунок). По-видимому, повышение содержания хрома в слюне детей, профессионально занимающихся спортом, также объясняется усилением метаболизма в условиях интенсивных физических нагрузок.

При изучении других биоэлементов нами были установлены индивидуальные особенности состава волос и слюны у детей в зависимости от вида спорта. Так, для юных спортсменов, занимающихся фехтованием, уровень кальция и магния в слюне был достоверно снижен по сравнению с контрольной группой и другими группами спортсменов, а в волосах повышена концентрация железа ($p < 0,05$). Для детей, занимающихся хоккеем на траве, были характерны более высокие значения цинка как в слюне, так и в волосах в сравнении

с контрольной и другими обследованными группами ($p < 0,05$). Эти данные позволяют судить об интенсивности минерального обмена у детей и подростков в условиях повышенных физических нагрузок.

Заключение

В ходе проведенного исследования выявлено достоверное повышение уровня калия и селена в волосах у юных спортсменов по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о состоянии преддефицита. В слюне детей с интенсивным уровнем физических нагрузок по сравнению с контролем установлено увеличение концентрации микроэлементов селена и хрома и в то же время — снижение содержания калия.

Выявлены индивидуальные особенности показателей химических элементов в исследуемых биологических субстратах в зависимости от вида спорта: уровень кальция и магния в слюне снижен, а содержание железа в волосах повышено у фехтовальщиков; для занимающихся хоккеем на траве характерны более высокие значения цинка. Полученные данные отражают усиление минерального обмена в условиях интенсивных физических нагрузок. При сопоставлении содержания биоэлементов в волосах и слюне доказана статистически значимая взаимосвязь показателей калия и селена.

Таким образом, в связи с высокой частотой встречаемости дисбаланса макро- и микроэлементов у юных спортсменов с целью ранней диагностики рекомендовано проведение неинвазивных скрининговых исследований минералов в слюне и волосах. Данные, полученные в результате нашего исследования, обосновывают необходимость выделения юных спортсменов в группу риска по развитию дисмакро- и микроэлементозов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Демидов В.А., Детков В.Ю., Сальникова Е.В. Обоснование необходимости учета региональных биогеохимических особенностей при проведении мероприятий по восстановлению здоровья населения. Вестник восстановительной медицины 2011; 5: 2–5. (Demidov V.A., Detkov V.Yu., Sal'nikova E.V. Justification of the need to incorporate the regional biogeochemical features for the activities to restore the health of the population. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny 2011; 5: 2–5.)
2. Ситдииков Ф.Г., Святлова Н.В., Егерева Е.С. Показатели микроэлементного статуса детей, проживающих в сельской местности. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2011; 7: 15–17. (Sitdikov F.G., Svyatova N.V., Egereva E.S. Performance trace element status of children living in rural areas. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny 2011; 7: 15–17.)
3. Kaganov B., Caroli M., Mazur A. et al. Suboptimal Micronutrient Intake among Children in Europe. Nutrients 2015; 13: 7: 3524–3535.
4. Гольберг Н.Д., Дондуковская Р.Р. Питание юных спортсменов. М.: Советский спорт, 2007; 240. (Gol'berg N.D., Dondukovskaja R.R. Meals young athletes. Moscow: Sovetskij sport, 2007; 240.)
5. Otag A., Hazar M., Otag I. et al. Responses of trace elements to aerobic maximal exercise in elite sportsmen. Glob J Health Science 2014; 6: 3: 6.
6. Кожин А.А., Владимирский Б.М. Микроэлементозы в патологии человека экологической этиологии. Экология человека 2013; 4: 56–64. (Kozhin A.A., Vladimirskij B.M. Microelementoses in human pathology environmental etiology. Jekologija cheloveka 2013; 4: 56–64.)
7. Васильева А.О., Павлова Г.В., Караваева Т.Ф. и др. Определение биохимического состава слюны у школьников с различной физической нагрузкой в комплексных гигиенических исследованиях. Современные проблемы науки и образования 2013; 5: 350. (Vasil'eva A.O., Pavlova G.V., Karavaeva T.F. et al. Determination of the biochemical composition of saliva in schoolchildren with different exercise in complex hygienic studies. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija 2013; 5: 350.)
8. Похачевский А.Л., Петров А.Б., Анкудинов Н.В. Восстановление физической работоспособности ква-

- лифицированных борцов-самбистов в годичном цикле подготовки. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта 2011; 81: 11: 126–130. (Pohachevskij A.L., Petrov A.B., Ankudinov N.V. Restoration of physical capacity of the qualified fighters in Sambo-year cycle of preparation. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta 2011; 81: 11: 126–130.)
9. Грязных А.В., Кузнецов А.П. Изменение жидкостно – электролитного баланса пищеварительных желез при мышечном напряжении в условиях восстановления. Вестник Тюменского государственного университета 2013; 6: 144–150. (Grjaznyh A.V., Kuznecov A.P. Changing the liquid – electrolyte balance in the digestive glands muscle tension under reducing conditions. Vestnik Tjumenskogo gosudarstvennogo universiteta 2013; 6: 144–150.)
10. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микро-элементов ЮНЕСКО. М: ГЭОТАР–Медиа 2008; 954. (Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro – and micronutrients. Tutorials RIC UNESCO Institute for trace elements. Moscow: GJeOTAR – Media, 2008; 954.)
11. Скальный А.В. Питание в спорте: макро- и микроэлементы. М: Городец 2005; 144. (Skal'nyj A.V. Nutrition in Sport: macro – and micronutrients. Moscow: Gorodec, 2005; 144.)
12. Станкевич Л.Г., Земцова И.И., Путьро Л.М. Влияние комплекса антиоксидантов на показатели физической работоспособности триатлонистов в предсоревновательный период подготовки. Физическое воспитание студентов творческих специальностей 2005; 2: 14–22. (Stankevich L.G., Zemcova I.I., Putro L.M. Influence of a complex of antioxidants on indicators of physical performance in triathletes predsovnovatelny period of preparation. Fizicheskoe vospitanie studentov tvorcheskikh special'nostej 2005; 2: 14–22.)
13. Радыш И.И., Дулепова И.И. Особенности элементного состава волос у борцов греко-римского стиля. Вестник РУДН, серия Медицина 2006; 1: 33: 28–33. (Radysh I.I., Dulepova I.I. Features of the elemental composition of hair in Greco-Roman style. Vestnik RUDN, serija Medicina 2006; 1: 33: 28–33.)

Поступила 03.09.15

Проблема оценки микроэлементов у детей*

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

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва; Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

The problem in estimation of microelements in children

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

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Research Center, Kurchatov Institute, Moscow

В статье Н.А.Троегубовой и соавт. «Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов» обсуждается актуальная проблема влияния повышенных физических нагрузок на состояние обмена веществ и здоровья у подростков. Действительно физические нагрузки значительно ускоряют обменные процессы, особенно окислительно-восстановительный метаболизм, улучшают биоэнергетические процессы в такой «массивной» части тела, как скелетная и гладкая мускулатура. При этом, в частности, повышается «оборот» электролитов — как макро-, так и микроэлементов [1, 2–5]. Наиболее активно в окислительно-восстановительных процессах участвуют такие микроэлементы, как железо и медь, изменяющие в процессе обмена свою валентность и способные сами по себе усиливать процессы перекисидации, а также цинк, являющийся неспецифическим (конкурентным) антагонистом указанных микроэлементов, снижающим проокисидантное действие трехвалентного железа.

Слюна, как получаемый неинвазивным способом объект для изучения обменных нарушений в организме, чрезвычайно привлекательна для педиатров, особенно при популяционных исследованиях, а также в стоматологии, гастроэнтерологии [1–4]. В слюне, как и в плазме, моче, спинномозговой жидкости, возможно определение содержания липидов, пероксида, лактата, пирувата, активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, фосфолипаз А и С, амилазы, содержания средних молекул,

* В порядке дискуссии к статье Троегубовой Н.А. и соавт. «Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов»

оксида азота, лизоцима, антиоксидантной активности, креатинина, pH [5–9]. Кроме того, оказался диагностически информативным тест на измерение скорости слюноотделения за определенный период с учетом сбора «стимулированной» и «нестимулированной» слюны. Эти показатели зависели от возраста, наличия хронических заболеваний (в частности, обуславливающих хронический гипоксический синдром при кардиомиопатии, синдроме Элерса–Данло и др.), снижения биоэнергетических процессов (митохондриальная патология) и двигательной активности, заболеваний желудочно-кишечного тракта и др. [1–7, 9, 10].

Авторы представленной статьи выявили значительные изменения в содержании микроэлементов у подростков-спортсменов с повышенной двигательной активностью. Эти изменения, в первую очередь, касаются повышения содержания селена и хрома в слюне. Указанные микроэлементы являются эссенциальными для организма: селен повышает антиоксидантную защиту, а хром выполняет важную биологическую роль в функционировании инсулина, определении толерантности к глюкозе, предупреждает атеросклеротические изменения в артериях и миокарде [1–10]. С другой стороны, наличие повышенных количеств селена и хрома в слюне, выявленное у подростков-спортсменов, может повысить риск развития кариеса зубов, что, по-видимому, надо учитывать при диспансеризации этой группы подростков [11, 12].

Другие наиболее активные микроэлементы — эссенциальные железо и цинк, к сожалению, практически не представлены и не обсуждаются, хотя очевидно должны демонстрировать возможные адаптационные изменения обменных процессов при повышении двигательной активности. То же касается и макроэлементов (кальций, магний).

Исследование микроэлементного состава как слюны, так и волос требует большого внимания к сбору объектов исследования и к пересчету полученных результатов. Имеет значение химический состав посуды для сбора и обработки объекта исследования. Кроме того, состав слюны зависит от способа ее сбо-

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:89–91

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. н. сотр. НИЛ общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст.н.сотр. той же лаборатории 125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Новикова Наталья Николаевна — д.физ.-мат.н., рук. лаборатории Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

ра (стимулированная — более разбавленная или не стимулированная — более концентрированная). К сожалению, все показатели микроэлементного состава слюны авторы пересчитывали на 1 г пробы, что вызывает некоторые сомнения в правильности подготовок биологических проб для исследования: значительное снижение содержания макроэлементов в слюне спортсменов может быть результатом повышения скорости слюноотделения у тренированных подростков с высоким уровнем биоэнергии [11–13]. Повышение слюноотделения на единицу времени может быть причиной значительного разведения содержащихся в слюне компонентов, даже если выделение слюны специально не стимулируется (например, парафином). По нашим данным, у детей с тяжелыми генетическими заболеваниями, детским церебральным параличом скорость слюноотделения (за 10 мин.) была в 3–10 раз ниже, чем у здоровых детей того же возраста [11–13]. Отсутствие контроля скорости слюноотделения может быть заменено пересчетом показателей на единицу креатинина в слюне, что могло бы более точно определить влияние физических нагрузок на электролитный обмен даже без сопоставления показателей слюны и волос с содержанием микроэлементов в крови и моче. Имеет значение также чувствитель-

ность прибора для определения микроэлементного состава биологических жидкостей [2, 10].

Можно считать, что проведенные исследования Н.А. Троегубовой и соавт. актуальны и их необходимо продолжать (с учетом устранения сомнительных моментов) для контроля индивидуальной адаптации подростков к физическим перегрузкам и при показаниях — планировать способы коррекции выявленных изменений. Важно также определить, как рано возникают изменения микроэлементного состава и длительно ли сохраняются по мере нарастания тренированности спортсмена.

Таким образом, выявленные изменения микроэлементного состава в различных отделах организма имеют несомненную ценность при контроле адаптации юных спортсменов, в частности при регулярных занятиях спортом, тем более профессиональным. Исследование биохимических показателей в слюне является идеальным способом изучения обмена веществ в детской популяции. Для оценки биохимических показателей слюны обязательным является стандартизация условий сбора слюны (стимулированная/не стимулированная) с учетом скорости слюноотделения (за единицу времени) либо с пересчетом всех показателей на единицу содержания креатинина в слюне.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб., 2004; 750. (Kutsenko S.A. Basics of Toxicology. St-Petersburg 2004; 750.)
2. Авцин А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М: Медицина 1991; 620. (Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Microelementoses in man. Moscow: Meditsina 1991; 620.)
3. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию. СПб.: Химиздат, 1999; 144. (Isidorov V.A. Introduction to the chemical ecotoxicology. St-Petersburg: KHimizdat 1999; 144.)
4. Персин Л.С., Елизарова В.М., Дьякова С.В. Стоматология детского возраста. М: Медицина 2003; 640. (Piersyn L.S., Elizarova V.M., Dyakova S.V. Pediatric dentistry. M: Meditsina, 2003; 640.)
5. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С. и др. Эндогенная интоксикация в патогенезе нефропатий. Клин лаб диагностика 2015; 60: 22–25 (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N., Dlin V.V. Endogenic intoxication in the pathogenesis of nephropathy. klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2015; 60: 22–25.)
6. Кожин А.А., Владимирский Б.М. Микроэлементозы в патологии человека экологической этиологии. Экология человека 2013; 9:56–64. (Kozhin A.A., Vladimirskiy B.M. Microelementoses in human pathology of environmental etiology. Ehkologiya cheloveka 2013; 9: 56–64.)
7. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59: 3: 6–16 (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses and theories. Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 59: 3: 6–16.)
8. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д. и др. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. Молекулярная медицина 2013; 3: 45–52. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D. et al. Change of protein molecules with endogenous intoxication as a risk factor of chronic metabolic diseases. Molekulyarnaya meditsina 2013; 3: 45–52.)
9. Новикова Н.Н., Ковальчук М.В., Юрьева Э.А. и др. Возможность рентгенофлуоресцентных измерений в условиях ПВО для исследования молекулярных механизмов нарушения микроэлементного баланса в организме. Кристаллография 2012; 57: 5: 727–734. (Novikova N.N., Kovalchuk M.V., Yuryeva E.A. et al. The possibility of X-ray fluorescence measurements in air defense for the study of the molecular mechanisms of disorders of microelement balance in the body. Kristallografiya 2012; 57: 5: 727–734.)
10. Яцкевич Е.Е., Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Омарова З.М. Клинические проявления поражения твердых тканей временных и постоянных зубов у детей с врожденными наследственными болезнями. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 53:6:42–45. (Yaskevich E.E., Yuryeva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Omarova Z.M. Clinical manifestations of lesions of hard tissues of temporary and permanent teeth in children with congenital hereditary diseases. Ros vestnik perinatol i pediatri 2010; 53: 6: 42–45.)
11. Омарова З.М., Яцкевич Е.Е., Воздвиженская Е.С. Саливарная диагностика обменных нарушений при заболеваниях ЖКТ у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2011; 56: 2: 78–79. (Omarova Z.M., Yaskevich E.E., Vozdvizhenskaya E.S. Salivary diagnosis of metabolic disorders in diseases of the gastrointestinal tract in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2011; 56: 2: 78–79.)

12. Леонтьев В.К., Яцкевич Е.Е. Гипоксический синдром полости рта и его влияние на основные стоматологические заболевания у детей с кислородной недостаточностью. Институт стоматологии 2007; 4: 96–99. (Leontev V.K.,

Yaskevich E.E. Hypoxic syndrome, oral cavity and its impact on the basic dental disease in children with oxygen deficiency. Institut stomatologii 2007; 4: 96–99.)

Поступила 02.02.16

Комплексное лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей

М.В. Кушнарева, А.Ю. Герасимов, Г.М. Дементьева, Е.С. Кешишян, Т.С. Окунева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва; родильный дом №15 Городской клинической больницы №13, Москва

Combination treatment for ventilator-associated pneumonia in neonatal infants

M.V. Kushnareva, A.Yu. Gerasimov, G.M. Dementieva, E.S. Keshishian, T.S. Okuneva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; Maternal Hospital Fifteen, City Clinical Hospital Thirteen, Moscow

Статья посвящена изучению клинко-микробиологической эффективности комплексного лечения 63 доношенных и недоношенных новорожденных детей с вентилятор-ассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными кокками или их ассоциациями с грамотрицательной микрофлорой. Все штаммы грамположительных возбудителей были чувствительны к линезолиду (минимальная ингибирующая концентрация ≤ 4 мкг/мл). Линезолид назначали в сочетании с бета-лактамами антибиотиками или аминогликозидами. У всех детей получена положительная микробиологическая динамика. Клиническая эффективность отмечена у 95% детей. В 25 случаях имело место вторичное инфицирование грамотрицательными микроорганизмами, а у 2 недоношенных детей — аутоштаммами *Enterococcus faecalis*.

Ключевые слова: новорожденные, госпитальная инфекция вентилятор-ассоциированная пневмония этиология, линезолид, лечение.

The paper deals with an investigation of the clinical and microbiological efficiency of combination treatment in 63 term and preterm neonates with ventilator-associated pneumonia caused by gram-positive cocci or their associations with gram-negative bacteria. All strains of gram-positive pathogens were susceptible to linezolid (its minimal inhibitory concentration was ≤ 4 μ g/ml). The drug was used in combination with β -lactam antibiotics or aminoglycosides. All the infants displayed positive microbiological changes. Clinical effectiveness was noted in 95% of the newborn infants. There was secondary infection with gram-negative microorganisms in 25 cases and that with *Enterococcus faecalis* autostrains in 2 preterm infants.

Keywords: newborn infants, nosocomial infection, ventilator-associated pneumonia, etiology, linezolid, treatment.

В настоящее время проблеме лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей продолжают уделять большое внимание. Это связано с тем, что, несмотря на положительные сдвиги в демографии, младенческая смертность по-прежнему остается высокой. Так, в 2011 г. по оценке ВОЗ она составляла в России 7,6 на 1000 родившихся живыми детей, а неонатальная смертность — 4,2. При этом на долю тяжелой инфекции в структуре причин неонатальной смертности приходится около 36% [1].

Среди инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей особое место занимает вентилятор-ассоциированная пневмония, которая развивается на фоне применения аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Это заболевание

может осложняться развитием сепсиса, менингита, бронхолегочной дисплазии, приводить к летальному исходу, а также способствовать формированию хронических инвалидизирующих заболеваний легких у детей [2–4].

В течение последнего десятилетия отмечается увеличение случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии, обусловленных госпитальными штаммами грамположительных кокков с множественной устойчивостью к антибиотикам [2–5]. К таким возбудителям относятся метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*, устойчивые к метициллину, а также к другим бета-лактамам антибиотикам [3, 6–8]. Серьезную проблему представляют тяжелые инфекции, обусловленные *Enterococcus spp.*, которые устойчивы или слабочувствительны к ванкомицину [4, 7, 9]. Эти обстоятельства диктуют необходимость расширения арсенала антибактериальных средств, применяемых для лечения тяжелых пневмоний у новорожденных детей.

В настоящее время для лечения тяжелой инфекции, обусловленной грамположительными кокками, используется линезолид [7–10]. Этот синтетический антибиотик относится к классу оксазолидинонов и обладает новым механизмом действия, а именно ингибирует начальную фазу синтеза белков в бактериальной клетке. Данное обстоятельство позволяет

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:92–99

Адрес для корреспонденции: Кушнарева Мария Васильевна — д.б.н., проф., гл. н. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Дементьева Галина Михайловна — д.м.н., проф. того же отделения
Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. того же отделения
Окунева Татьяна Сергеевна — н. сотр. лаборатории общей патологии того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Герасимов Александр Юрьевич — зав. отделением реанимации новорожденных родильного дома №15 ГКБ №13 г. Москвы

115280 Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1

снизить вероятность развития перекрестной резистентности у бактерий к антибиотикам этого класса [6]. Сведений о применении линезолида у новорожденных с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями немногочисленны [7, 10, 11]. В настоящей статье мы приводим наш опыт применения линезолида в комплексном лечении тяжелых вентилятор-ассоциированных пневмоний у новорожденных детей различного гестационного возраста.

Цель исследования: определить клинико-микробиологическую эффективность, безопасность и переносимость антибиотика линезолида у новорожденных детей различного гестационного возраста с вентилятор-ассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными кокками.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 63 новорожденных ребенка с гестационным возрастом при рождении от 27 до 41,5 нед и массой тела от 1030 до 4610 г. У всех детей, находившихся на аппаратной ИВЛ по поводу синдрома дыхательных расстройств, развилась вентилятор-ассоциированная пневмония. Эти дети были разделены на три группы с учетом массы тела и гестационного возраста при рождении. В 1-ю группу вошел 21 доношенный новорожденный ребенок с массой тела от 2551 до 4610 г ($M \pm m$ 3348,1 $\pm$ 124,3 г) и гестационным возрастом от 38,5 до 41,5 нед ($M \pm m$ 39,4 $\pm$ 0,23 нед). Во 2-ю группу включены 28 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1750 г (от 1030 до 1750 г, $M \pm m$ 1382,7 $\pm$ 4,05 г) и гестационным возрастом от 27 до 33 нед ($M \pm m$ 29,8 $\pm$ 0,38 нед). В 3-й группе было 14 недоношенных новорожденных детей с массой тела при рождении более 1750 г (от 1751 до 2250 г; $M \pm m$ 2105,4 $\pm$ 165,8 г) и гестационным возрастом от 33 до 36 нед ($M \pm m$ 33,96 $\pm$ 0,59 нед). По тяжести заболевания в начале вентилятор-ассоциированной пневмонии группы детей были репрезентативными. У 47 детей пневмония развилась на 4-е сутки жизни, у 16 — на 5–8-е сутки. У всех пациентов течение пневмонии было тяжелым.

Все новорожденные дети получали антибактериальную, посиндромную, инфузионную терапию, заместительную иммунотерапию внутривенными иммуноглобулинами (пентаглобин, октагам) и парентеральное питание. Курс линезолида назначали на 4–8-е сутки жизни в начале вентилятор-ассоциированной пневмонии. Антибиотик применяли в дозе 10 мг на 1 кг массы тела каждые 8 ч внутривенно. Курс составлял в 1-й группе от 6 до 14 дней (8,7 $\pm$ 0,95), во 2-й — от 6 до 24 дней (12,1 $\pm$ 0,95), в 3-й — от 6 до 17 дней (10,7 $\pm$ 1,29). У 5 новорожденных линезолид назначали в виде монотерапии в течение 12–15 дней, а у 58 — в сочетании с бета-лактамами антибиотиками (цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы) или амикацином от 6 до 24 дней. У 2 недоношенных детей линезолид при-

меняли двумя курсами — с 4-го дня от начала заболевания по 9 дней и при вторичном инфицировании аутоштаммами *E. faecalis* — с 20-го и 23-го дня в течение 10 дней.

Микробиологический посев трахеобронхиального аспирата, крови, спинномозговой жидкости осуществлялся стандартным методом на широкий набор питательных сред для выявления аэробных и факультативных микроорганизмов. Выделенные бактериальные и грибковые культуры идентифицировали до рода и вида общепринятыми методами [12]. Количество микроорганизмов, выделенных из трахеобронхиального аспирата, выражали в виде десятичного логарифма в 1 мл аспирата (lg/мл). Этиологически значимым считали количество микробных клеток, равное lg4/мл и выше [12]. В исследование были включены только дети с установленной первичной этиологией вентилятор-ассоциированной пневмонии, обусловленной грамположительными кокками. Посевы трахеобронхиального аспирата проводили до назначения линезолида, затем на 3, 5, 7–10-й дни лечения у всех детей, а также у некоторых пациентов на 14–16-й и 18–23-й дни заболевания при его затяжном течении. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам осуществляли методом диффузии в агаре с помощью стандартных наборов дисков (Научно-исследовательский центр фармакотерапии, Санкт-Петербург) [13] и дополнительно к линезолиду методом серийных разведений в жидкой питательной среде [7, 14].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования этиологической структуры вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей представлены в табл. 1–3. Как видно, спектр возбудителей практически не различался в исследуемых группах. У подавляющего большинства детей (60%, здесь и далее процент от малых чисел дан для сравнения) из трахеобронхиального аспирата были выделены различные виды стафилококков. Все штаммы *Staphylococcus spp.* обладали гемолизующим свойством, который является одним из факторов патогенности. Кроме того, все 25 штаммов *S. haemolyticus* и 9 из 11 штаммов *S. epidermidis* (82%) были метициллинрезистентными. Два штамма *S. aureus* сохраняли чувствительность к метициллину.

С меньшей частотой высевались *Enterococcus spp.* — у 28 — 35% пациентов и крайне редко (в единичном случае) — *Streptococcus agalactiae* группы В.

У большинства (у 54–71%) детей вентилятор-ассоциированная пневмония представляла собой грамположительную моноинфекцию и только у 29 — 46% детей — микстинфекцию. Нужно отметить, что с наибольшей частотой сочетание возбудителей в дыхательных путях имело место у маловесных детей 2-й группы: одновременно были выделены грамполо-

жительные и грамотрицательные микроорганизмы у 8 (28,5%) детей, по два грамположительных кокка — у 3 (11%) и грамположительные кокки и грибы рода *Candida* — у 2 (7%). У 4 недоношенных детей 3-й группы ассоциации возбудителей были представлены сочетанием грамположительных кокков и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе у двух детей одновременно высевались два грамположительных штамма — *S. haemolyticus* и *E. faecalis*.

У доношенных детей микстинфекция встречалась в 8 случаях. При этом у 6 младенцев были ассоциации двух штаммов грамположительных кокков с одним грамотрицательным микроорганизмом. У одного ребенка высевались *S. haemolyticus* и *S. epidermidis*, у одного ребенка — *S. haemolyticus* в сочетании с *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В ассоциациях грамотрицательные бактерии были представлены госпитальными штаммами *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, а также встречались *E. coli* и *Enterobacter cloacae*.

Положительный микробиологический эффект линезолида в отношении грамположительных возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии имел место у всех обследованных детей (табл. 3). При этом на 5-е сутки лечения у большинства (71–75%) пациентов отмечалась полная элиминация из дыхательных путей грамположительных микроорганизмов или снижение их титра в 10^4 — 10^4 раз (от этиологически значимых величин 10^4 – 10^8 до 10^1 – 10^2) с последующим постепенным снижением их количества до отсутствия в очаге

воспаления. Назначение линезолида в комплексе с антибиотиками широкого спектра действия сопровождалось также элиминацией из дыхательных путей грамотрицательных возбудителей. Вместе с тем сниженная иммунологическая реактивность организма новорожденных, обусловленная как незрелостью органов и тканей, так и инфекционно-воспалительным процессом, способствовала новой колонизации условно патогенными микроорганизмами слизистой респираторного тракта и развитию вторичной инфекции.

Вторичное инфицирование (см. табл. 2) наблюдалось у 9 детей в 1-й группе ($P=0,43$), у 14 — во 2-й ($P=0,5$) и у 3 — в 3-й группе ($P=0,21$). Как правило, это были грамотрицательные возбудители — представители семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* и у 1 ребенка 2-й группы — *Acinetobacter baumannii*. Наиболее часто как возбудитель встречалась *P. aeruginosa*. Грибы рода *Candida spp.* были обнаружены только у 2 детей 1-й группы. При вторичном инфицировании после лечения линезолидом в сочетании с бета-лактамами антибиотиками, как правило, развивалась моноинфекция, обусловленная грамотрицательными бактериями, полирезистентными к ранее назначенным антибиотикам.

Еще одна, вторая смена возбудителя вентилятор-ассоциированной пневмонии была у 6 детей только во 2-й группе, т.е. у младенцев с массой тела при рождении менее 1750 г. Все эти дети были с продленной аппаратной вентиляцией легких (от 11 до 20 дней), выраженной морфофункциональной незрелостью,

Таблица 1. Микроорганизмы, выделенные из трахеобронхиального аспирата в первом посеве у 63 новорожденных детей с вентилятор-ассоциированной пневмонией

Микроорганизмы	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
<i>S. aureus</i>	0	0	1	0,04	1	0,07
<i>S. epidermidis</i>	2	0,1	5	0,18	4	0,29
<i>S. haemolyticus</i>	11	0,52	7	0,25	7	0,5
<i>S. agalactiae</i> группы B	0	0	1	0,04	0	0
<i>E. faecalis</i>	5	0,24	9	0,32	3	0,21
<i>E. faecium</i>	0	0	0	0	1	0,07
<i>K. pneumoniae</i>	4	0,19	1	0,04	0	0
<i>E. coli</i>	0	0	4	0,14	1	0,07
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,05	1	0,04	0	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	4	0,19	2	0,07	1	0,07
<i>Candida spp.</i>	0	0	2	0,07	0	0
Моноинфекция	13	0,62	15	0,54	10	0,71
Ассоциации бактерий (грам + и грам -/или грам +)	8	0,38	11	0,39	4	0,14
Ассоциации бактерий и грибов	0	0	2	0,07	0	0
Количество детей в группе	21	1,0	28	1,0	14	1,0

Примечание: *n* — число выделенных штаммов; *P* — частота выделения штаммов в группе.

снижением противoinфекционной защиты организма на фоне затяжного инфекционного процесса и применения инвазивных лечебных мероприятий. Третья волна инфицирования у 3 детей в этой же группе была обусловлена госпитальным штаммом *P. aeruginosa*, в том числе в ассоциации с *E. faecalis* у 1 ребенка, а также госпитальным штаммом *E. cloacae* у 2 детей.

У 6 детей были сделаны посевы ликвора, которые оказались стерильными. Кровь на стерильность исследовали у всех новорожденных 2–4 раза. Среди доношенных отрицательные посевы крови были у 15 детей ($P=0,71$), у двух ($P=0,095$) — высевались грибы *C. aldicans*. У 2 детей в гемокультуре обнаружены штаммы *S. haemolyticus*, которые отсутствовали в последующих посевах. Во 2-й группе отрицательные посевы крови были у 23 детей ($P=0,82$), а у 5 ($P=0,18$) — высевались условно-патогенные микроорганизмы: у 3 детей — *E. faecalis*, у одного — *S. haemolyticus*, у одного — *C. aldicans*. После курса линезолида гемокультуры у этих детей стали отрицательными. В 3-й

группе у всех новорожденных кровь была стерильная. Дети, у которых в гемокультуре были обнаружены грибы, получали дополнительно курс лечения амфотерицином В.

При высокой частоте смены возбудителей назначались от 2 до 5 курсов антибиотиков (в среднем 3 курса) с учетом видового состава патогенов и их чувствительности к антибиотикам.

Исследование чувствительности возбудителей пневмонии к антибиотикам показало следующие результаты. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) линезолида в отношении всех выделенных штаммов *Staphylococcus spp.*, независимо от вида, была от 1 до 2 мкг/мл. МИК этого антибиотика в отношении штамма *Streptococcus* группы В составила 1,0 мкг/мл. У 16 штаммов *E. faecalis* МИК была от 1 до 2 мкг/мл, а у 3 штаммов — 4 мкг/мл. Для двух штаммов *E. faecium* МИК линезолида была 4 мкг/мл, а для одного штамма того же вида — 2 мкг/мл. Таким образом, все грамположительные кокки были чувствительны к линезолиду.

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

Микроорганизмы	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
<i>E. faecalis</i>	0	0	2	0,14	0	0
<i>E. coli</i>	2	0,22	5	0,36	1	0,33
<i>K. pneumoniae</i>	3	0,33	1	0,07	0	0
<i>E. cloacae</i>	0	0	2	0,14	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	3	0,33	10	0,71	2	0,67
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,11	1	0,07	0	0
<i>Candida spp.</i>	2	0,22	0	0	0	0
<i>A. baumannii</i>	0	0	1	0,07	0	0
Моноинфекция	7	0,78	11	0,79	3	1,0
Ассоциации грам + и грам- бактерий	0	0	2	0,14	0	0
Ассоциации грам – бактерий	0	0	1	0,07	0	0
Ассоциации бактерий грам- и грибов	2	0,22	0	0	0	0
Количество детей, у которых была смена возбудителя	9	1,0	14	1,0	3	1,0

Примечание: *n* — число выделенных штаммов; *P* — частота выделения штаммов в группе.

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

Показатель эффективности	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
Снижение титра возбудителя	6	0,29	7	0,25	4	0,29
Полное выведение возбудителя	15	0,71	21	0,75	10	0,71
Отсутствие эффекта	0	0	0	0	0	0
Количество детей в группе	21		28		14	

Примечание: *n* — число детей с наличием признака, *P* — частота встречаемости признака.

Чувствительность грамположительных кокков к другим антибиотикам распределилась следующим образом. Все штаммы *S.epidermidis* (метициллинрезистентные), *S.aureus* и *S.xylosis* были чувствительны к ванкомицину, тейкопланину, клиндамицину и амикацину. Восемь штаммов *S.epidermidis* (метициллинрезистентные) сохраняли чувствительность к рифампицину, гентамицину, 8 штаммов — к котримоксазолу, ципрофлоксацину и цефалоспорином II поколения. Два штамма *S.epidermidis* были чувствительны к ампициллину и оксациллину. Все штаммы *S.haemolyticus* (метициллинрезистентные) сохраняли чувствительность к ванкомицину и тейкопланину, из них 7 штаммов были также чувствительны к цефалоспорином II поколения, рифампицину и ципрофлоксацину. Все штаммы *E.faecalis* имели промежуточную чувствительность к ванкомицину (МИК-4 мкг/мл), как и один штамм *E.faecium* (МИК-8 мкг/мл). Два штамма *E.faecium* были устойчивы к ванкомицину (МИК > 16 мкг/мл). От 8 до 11 штаммов *E.faecalis* сохраняли также чувствительность к карбапенемам, амоксиклаву, тейкопланину и рифампицину.

Все выделенные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* были чувствительны к карбапенемам, амикацину, 75% штаммов — к цефалоспорином III и IV поколения, *Stenotrophomonas maltophilia* — к котримоксазолу и тикарцину/клавуланату, *Acinetobacter spp.* — к тикарцину/клавуланату, тобрамицину, пиперациллин/тазобактаму, цефтазидиму, тиенаму. Все 22 штамма *P.aeruginosa* были чувствительны к колистину, из них 10 штаммов были также чувствительны к амикацину, цефепиму и карбапенемам и 16 штаммов — к тикарциллину и пиперациллин/тазобактаму. Приведенный спектр чувствительности к антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов учитывали при выборе антибактериального препарата.

Характеристика течения пневмонии у новорожденных детей представлена в табл. 4. Как видно, существенных различий в характере течения заболевания у доношенных детей и недоношенных с массой тела при рождении более 1750 г не выявлено. Установлена только большая продолжительность (на 3,5 дня, $p < 0,05$) очень тяжелого состояния у детей в 3-й группе, чем в 1-й. Вместе с тем вентилятор-ассоциированная пневмония у детей с массой тела при рождении менее 1750 г была более длительной, чем у детей с большей массой при рождении. Также у этих детей увеличивался курс антибактериальной и инфузионной терапии, время пребывания в кувезе и в стационаре. Этим детям позже начинали вскармливать через соску и прикладывать к груди, позже наступало выздоровление, чем у более зрелых новорожденных. Кроме того, у маловесных детей дольше отмечалось тяжелое и среднетяжелое состояние и было более продолжительным зондовое питание, чем у детей 1-й и 3-й групп.

У большинства (92–94%) детей в остром периоде вентилятор-ассоциированной пневмонии отмечался

лейкоцитоз от $11,5$ до $45,9 \cdot 10^9/\text{л}$. У 4 детей в крови появлялись юные формы лейкоцитов, а у 14 — увеличивалось содержание палочкоядерных нейтрофилов до 8–24%. Лейкопения развилась только у одного ребенка с сепсисом.

Клиническая эффективность линезолида, который применялся в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия, была высокой. В 1-й группе она отмечена у 17 детей ($P=0,81$), во 2-й — у 21 ($P=0,75$) и в 3-й — у 11 ($P=0,79$). Однако лечение этим препаратом не всегда позволяло достигнуть быстрого и стойкого клинического эффекта. Основной причиной тому было присоединение к воспалительному процессу грамотрицательных микроорганизмов, особенно госпитальных штаммов, что приводило к более тяжелому и продолжительному течению заболевания. Вторичное инфицирование сопровождалось значительным клиническим ухудшением состояния детей, развитием осложнений, утяжелением признаков инфекционного токсикоза. Кроме того, недостаточный клинический эффект на фоне положительной микробиологической динамики мог быть связан с недостаточной концентрацией линезолида в очаге воспаления. Изучение клинико-микробиологической эффективности линезолида показало, что этот антибиотик был высокоэффективен при МИК < 2 мкг/мл в отношении *Staphylococcus spp.*, *S.agalactiae* группы B, *Enterococcus spp.* и умеренно эффективен при МИК от ≥ 2 до ≤ 4 мкг/мл для *Enterococcus spp.*

При затяжном течении пневмонии, отсутствии желаемого микробиологического и клинического эффекта после лечения линезолидом в сочетании с цефалоспорином III и IV поколения или аминогликозидами курс линезолида продолжали в комбинации с карбапенемами. Назначение антибиотиков осуществляли также с учетом антибиотикограммы возбудителя вторичной инфекции.

Развитие осложнений вентилятор-ассоциированной пневмонии отмечалось у половины обследованных детей (табл. 5). Наиболее частыми являлись изменения со стороны крови, которые регистрировались, как правило, в конце курса лечения линезолидом. Однако эти осложнения нельзя связать только с применением указанного препарата, так как они могли быть следствием течения инфекционно-воспалительного процесса, который сопровождался инфекционным токсикозом различной степени тяжести. Кроме того, дети наряду с линезолидом получали комплексное медикаментозное лечение различными группами фармакологических лекарственных средств и препаратами крови (эритроцитная масса, свежемороженая плазма).

На 10–19-й день вентилятор-ассоциированной пневмонии и лечения линезолидом у 18 детей развилась анемия: уровень гемоглобина в крови снизился до 82 — 108 г/л, а именно, в 1-й группе

Таблица 4. Клиническое течение вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных ($M \pm m$)

Показатель эффективности	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Продолжительность ИВЛ в жестких режимах, дни	1,98±0,37	3,98±0,52	2,62±0,51
Общая продолжительность ИВЛ, дни	7,4±2,11	10,4±1,29	6,0±0,98
Длительность очень тяжелого состояния, дни	6,4±0,98* ▼	12,6±1,32*	9,86±0,96 ▼
Длительность тяжелого состояния, дни	16,0±1,61*	28,3±1,32* ▲	15,9±1,89 ▲
Длительность среднетяжелого состояния, дни	8,7±0,80*	16,2±2,48* ▲	8,2±1,18 ▲
День оценки состояния удовлетворительным	31,2±1,61*	56,3±2,99* ▲	29,6±2,29 ▲
Стабильное увеличение массы тела, день жизни	18,0±2,46	24,0±2,62	18,2±2,68
Длительность пребывания в кувезе, дни	16,3±2,33*	42,9±3,27* ▲	22,9±2,83 ▲
Длительность инфузионной терапии, дни	21,4±2,21*	34,4±2,78* ▲	23,9±4,05 ▲
Длительность зондового питания, дни	17,3±2,76*	33,4±2,84* ▲	17,7±1,47 ▲
Начало вскармливания через соску, день жизни	18,6±2,43*	39,0±3,23* ▲	19,0±1,44 ▲
Грудное вскармливание, со дня жизни	21,4±1,44*	42,5±3,15* ▲	25,0±2,19 ▲
Продолжительность пневмонии, дни	23,4±1,55*	33,0±2,94* ▲	23,4±2,21 ▲
Длительность антибиотикотерапии, дни	24,6±2,15*	33,6±2,18* ▲	26,5±3,70 ▲
Количество курсов антибиотиков	3,1±0,20	3,9±0,17	3,15±0,22
Длительность лечения линезолидом, дни	8,7±0,95*	12,1±0,95*	10,7±1,29
Койко/день в отделении реанимации	8,3±1,11*	13,2±1,49* ▲	8,0±1,89 ▲
Койко/день в стационаре	30,1±2,13*	53,1±3,59* ▲	32,0±3,51 ▲
Число детей в группе	13	14	32

Примечание. Различия достоверны: * — $p \leq 0,05$ между 1-й и 2-й группой; ▲ — $p \leq 0,05$ между 2-й и 3-й группой, ▼ — $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группой.

Таблица 5. Частота осложнений вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей, получавших линезолид

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
Ателектазы	4	0,19	6	0,21	3	0,21
Пневмоторакс	1	0,05	1	0,04	0	0
Отек легкого	4	0,19	6	0,21	3	0,21
Легочное кровотечение	0	0	0	0	1	0,07
Анемия	5	0,24	9	0,32	4	0,29
Тромбоцитопения	2	0,095	5	0,18	1	0,07
Эозинофилия	10	0,48	13	0,46	6	0,43
Бронхолегочная дисплазия	0	0	9	0,32	0	0
Сепсис	0	0	0	0	1	0,07
Количество детей в группе	21	1,0	28	1,0	14	1,0

Примечание: *n* — число детей с наличием признака, *P* — частота встречаемости признака.

со 115,7±6,14 до 81,0±4,97 г/л, во 2-й — со 130,5±6,83 до 95,8±1,45 г/л; в 3-й — со 162,8±2,77 до 96,3±8,64 г/л.

После окончания курса линезолида эозинофилия была выявлена почти у половины обследованных детей в каждой группе (у 43–48%). Количество эозинофилов у этих новорожденных составляло в среднем 13,5±1,8; 12,6±1,54, 12,8±3,0; соответственно, с колебаниями от 7 до 25%. Наибольшее увеличение количество эозинофилов отмечалось у маловесных

детей 3-й группы — 25%, против 20% у доношенных детей и 14% у детей 2-й группы. До лечения линезолидом количество эозинофилов не превышало 5%. У всех детей с эозинофилией отмечалась нормализация этого показателя крови при выздоровлении. Современные исследователи рассматривают увеличение количества эозинофилов в крови у детей в восстановительном периоде инфекционно-воспалительных заболеваний как положительный фактор,

проявление репаративной активности в отношении тканей посредством секреции широкого спектра цитокинов [15, 16].

В конце лечения линезолидом довольно редко выявлялась тромбоцитопения, которая характеризовалась снижением количества тромбоцитов до $53 - 129 \cdot 10^9/\text{л}$. Наибольшая частота этого осложнения отмечена у глубоко недоношенных детей.

Среди осложнений вентилятор-ассоциированной пневмонии довольно часто (у каждого третьего ребенка) встречался отек легкого и с такой же частотой — ателектазы (от 19 до 21%). Бронхолегочная дисплазия формировалась только у детей 2-й группы и встречалась у 31%, что связано как с незрелостью легочной ткани, так и с продолжительным рецидивирующим течением вентилятор-ассоциированной пневмонии. Крайне редко развивался пневмоторакс (по одному ребенку в 1-й и 2-й группах). Нужно отметить, что такое тяжелое осложнение, как сепсис, было диагностировано только у одного ребенка 3-й группы.

В нашем исследовании не было выявлено нарушений со стороны функции почек: у всех детей показатели клинического анализа мочи, диурез, уровень мочевины и креатинина в крови были в пределах возрастной нормы.

Обследование слуховой функции у детей методом отоакустической эмиссии не выявило нарушения со стороны слуха ни в одном случае, в том числе и у

детей с продолжительной антибактериальной терапией, включавшей лечение линезолидом в течение 18–23 дней.

Заключение

Итак, госпитальная вентилятор-ассоциированная пневмония у 60% доношенных и недоношенных новорожденных, обусловленная грамположительными кокками, является моноинфекцией. Однако на 5–8-й день заболевания у большинства детей происходит вторичное инфицирование госпитальными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, что приводит к более тяжелому и продолжительному течению и обосновывает необходимость сочетанного применения линезолида и антибиотиков широкого спектра действия. У 60% детей возбудители вентилятор-ассоциированной пневмонии были представлены различными видами стафилококков, большинство из которых обладали факторами патогенности и были метициллинрезистентными. Все выделенные штаммы грамположительных кокков — возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии были чувствительны к линезолиду. Изучение клинко-микробиологической эффективности линезолида показало, что этот антибиотик был высокоэффективен при МИК < 2 мкг/мл в отношении *Staphylococcus spp*, *S. agalactiae*, *Enterococcus spp* и умеренно эффективен при МИК от ≥ 2 до ≤ 4 мкг/мл для *Enterococcus spp*.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Суханова Л.П., Бушмелева Н.Н., Сорокина З.Х. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 09.01.2013. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/> Обращение 18.12.2013/ (Suhanova L.P., Bushmeleva N.N., Sorokina Z.H. Infant mortality in Russia from positions of validity of its registration. The electronic scientific journal «Social aspects of health of the population» 09.01.2013. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/>)
2. Дементьева Г.М., Кушнарева М.В., Фролова М.И. и др. Антибактериальное лечение госпитальной пневмонии у недоношенных новорожденных детей. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2006; 3: 5: 38–42. (Dementyeva G.M., Kushnareva M.V., Frolova M.I. et al. Antibacterial treatment of nosocomial pneumonia in premature infants. Vestn pediatri farmakol i nutritsiol 2006; 3: 5: 38–42.)
3. Кушнарева М.В., Герасимов А.Ю., Дементьева Г.М. и др. Варианты фармакокинетики ванкомицина у недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57: 4(1): 33–36. (Kushnareva M.V., Gerasimov A.Yu., Dementyeva G.M. et al. Types of vancomycin pharmacokinetics in preterm neonatal infants with «ventilator-associated» pneumonia. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 57: 4(1): 33–36.)
4. Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics — AAP — Releases New Principles for URI Antibiotics. Pediatrics 2013; 132: 1146–1154.
5. Stroll B.J. The Global Impact of Neonatal Infection. Clinics Perinatol 2006; 2: 1: 1–21.
6. Bradley J.S. Old and new antibiotics for pediatric Pneumonia. Semin Respirat Inf 2002; 17: 11: 57–64.
7. Chiappini E., Conti C., Galli L. et al. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. Clin Ther 2010; 32: 1:66–88.
8. Weigelt J.A., Kaafarani H.M.A., Itani K.M.F. et al Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Amer J Surgery 2005; 188: 6: 760–766.
9. Yu Z.J., Chen Z., Cheng H. et al. Recurrent linezolid-resistant Enterococcus faecalis infection in a patient with pneumonia. Int J Infect Dis 2015; 30:1: 49–51.
10. Lyseng-Willianson K.A., Goa K.L. Linezolid in infants and children with severe Gram — positive infections. Pediatr Drugs 2003; 5: 6: 419–429.
11. Ungerer R. L. S., Lincetto O., McGuire W. et al. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. Cochrane Library 2010; 2: 24.
12. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в КДЛ лечебно — профилактических учреждений. Приказ №535 от 22.04.1985 Министерства здравоохранения СССР. М., 1985; 126. (On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical treatment — and-prophylactic institutions. Order №535 from 22.04.1985 of the Ministry of health of the USSR. Moscow, 1985; 126.)

13. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04. Утверждены 4 марта 2004 г.: <http://docs.cntd.ru/document/1200038583> (The definition of sensitivity of microorganisms to antibacterial preparations. Methodical instructions. МУК 4.2.1890-04. Approved March 4, 2004: <http://docs.cntd.ru/document/1200038583>)
14. Навашин С.Н., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. Справочник. М: Медицина 1982; 50–72. (Navashin S.N., Fomina I.P. Rational antibiotic therapy. Guide. Moscow: Meditsina, 1982; 50–72.)
15. Ружницкая Е.А., Виноградова Т.В., Семенов А.В. и др. Секреция цитокинов при эозинофилии у детей. Рос вест перинатол и педиат 2015; 60: 2: 29–36. (Ruzhitskaya E.A., Vinogradova T.V., Semyonov A.V. et al. Cytokine secretion in children with eosinophilia. Ros vestn perinatol i pediat 2015; 60: 2: 29–36.)
16. Melo R.C., Liu L., Xenakis J.J. et al. Eosinophil – derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. Allergy 2013; 68: 3: 274–284.

Поступила 28.12.16

Опыт применения цитофлавина у глубоконедоношенных детей

И.В. Виноградова, А.Н. Белова, М.В. Краснов, Н.Н. Емельянова, Т.Г. Богданова, Д.А. Виноградов, В.С. Виноградова

БУ «Президентский перинатальный центр»; ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; Министерство здравоохранения и социального развития Чувашии, Чебоксары

Experience with cytoflavin used in extremely premature infants

I.V. Vinogradova, A.N. Belova, M.V. Krasnov, N.N. Emeliyanova, T.G. Bogdanova, D.A. Vinogradov, V.S. Vinogradova

Presidential Perinatal Center; I.N. Ulyanov Chuvash State University, Ministry of Health and Social Development of Chuvashia, Cheboksary

С целью снижения повреждающего воздействия гипоксии, коррекции тяжелых метаболических и кардиальных нарушений при развитии критического состояния у недоношенных новорожденных проведено изучение метаболической терапии цитофлавином у глубоконедоношенных детей (33 ребенка основной группы и 25 детей группы сравнения).

Выявлено, что использование данного препарата у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с постгипоксическими повреждениями миокарда и тяжелыми метаболическими нарушениями приводит к нормализации показателей кислотно-щелочного состояния в течение суток от начала лечения. На фоне терапии препаратом отмечен выраженный кардиоцитопротективный эффект, нет увеличения степени внутрижелудочковых кровоизлияний.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные, постгипоксические повреждения миокарда, постгипоксические повреждения ЦНС, внутрижелудочковые кровоизлияния, кислотно-щелочное состояние, лактат, цитофлавин.

To reduce the damaging action of hypoxia and to correct severe metabolic and cardiac disorders in critically ill premature newborn infants, metabolic therapy with cytoflavin was studied in extremely premature infants (33 and 25 babies in a study group and a comparison one, respectively).

The use of this drug in extremely low and very low birthweight babies with posthypoxic myocardial damage and severe metabolic disorders was found to lead to normalization of acid-base balance within 24 hours after treatment initiation. During the therapy, there was a marked cardiocytoprotective effect and no increase in the degree of intragastric bleedings.

Key words: extremely premature newborn infants, posthypoxic myocardial damage, posthypoxic CNS damage, intragastric bleedings, acid-base balance, lactate, cytoflavin.

Среди этиологических факторов, наиболее значимых в патогенезе перинатальных церебральных повреждений у новорожденных, главная роль принадлежит гипоксии [1]. Гипоксия плода развивается вследствие патологического течения беременности и приводит к рождению недоношенного ребенка с дыхательными нарушениями. Глубоконедоношенные новорожденные имеют ряд анатомо-физиологических особенностей, таких как гиперкатехоламинемия,

рассыпной тип коронарных артерий и физиологическая карнитинная недостаточность. Следствием чего являются резкое уменьшение образования макроэргов в митохондриях кардиомиоцитов, преобладание углеводного компонента обмена и запуск каскада нарушений. В результате гипоксии формируется респираторный ацидоз, в тканях вторично развиваются тканевая гипоксия и метаболический ацидоз.

Гиперкатехоламинемия первоначально оказывает стимулирующее воздействие на сосудодвигательный центр, отмечаются усиление сердечной деятельности, повышение тонуса артериол и тенденция к гипертензии. Постепенно возникает аритмия, снижается чувствительность адреналовых рецепторов к катехоламинам, нарастает сердечная недостаточность. Глубоконедоношенный новорожденный становится не способным адекватно пережить массивную перестройку кровообращения, что приводит к высокому функциональному напряжению сердечно-сосудистой системы, открытию фетальных коммуникаций; в результате присоединения метаболического ацидоза усугубляется нарушение кровообращения во всех тканях, возникают расстройства мозгового кровообращения и, как следствие, неблагоприятный неврологический исход.

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:100–104

Адрес для корреспонденции: Виноградова Ирина Валерьевна — д.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Президентского перинатального центра

Белова Анастасия Николаевна — врач анестезиолог-реаниматолог того же учреждения

428018 Чебоксары, Московский просп., д.9, кор. 1.

Краснов Михаил Васильевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова

Емельянова Нина Николаевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Виноградов Дмитрий Андреевич — студент 6 курса указанного университета

Виноградова Валентина Сергеевна — студент 6 курса указанного университета

428000 Чебоксары, ул. Афанасьева, д. 9А

Богданова Татьяна Геннадьевна — к.м.н., доцент, зам. министра здравоохранения и социального развития Чувашской Республики

428000 Чебоксары, Президентский бульвар, д. 17

Это обусловило поиск метода снижения повреждающего воздействия гипоксии и тяжести критического состояния у недоношенных новорожденных, нуждающихся в проведении реанимации и интенсивной терапии.

Использование ряда метаболических препаратов, привнесенных в неонатологию из взрослой практики (мексидол, инстенон и др.) и жизненно необходимых в ситуациях интенсивной терапии, имеет ограничения при применении у новорожденных вследствие назначения препарата не в полном соответствии с инструкцией. В 2004–2009 гг. под руководством акад. РАМН проф. Н.Н. Володина проводилось многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование парентеральной формы препарата цитофлавин (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», Санкт-Петербург, Россия) у недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС различной степени тяжести [2]. В связи с этим представляется важным дополнить данные исследования изучением состояния сердечно-сосудистой системы на фоне метаболической терапии цитофлавином.

Цель исследования: проанализировать новые подходы к метаболической терапии у глубоконедоношенных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в Президентском перинатальном центре Министерства здравоохранения и социального развития Чувашии. С целью коррекции тяжелых метаболических и кардиальных нарушений использовали цитофлавин внутривенно в дозе 2 мг/кг в сутки после разведения в 10%-м растворе глюкозы в соотношении 1:5. Препарат вводили в течение 5 сут, согласно рекомендациям для лечения недоношенных С.О. Рогаткина (2012). Скорость введения полученного раствора колебалась от 1 до 4 мл/ч. В состав препарата входят сукцинат натрия, инозин, рибофлавин и никотинамид [3]. Для изучения клинической эффективности цитофлавина с целью профилактики и лечения гипоксических повреждений головного мозга, ишемии миокарда и коррекции метаболических нарушений у недоношенных мы выделили группы недоношенных с длительными (более 48 ч) метаболическими нарушениями по данным кислотно-щелочного состояния (КЩС). У детей

1-й группы (основная группа, 33 ребенка) на фоне базисной интенсивной терапии вводился цитофлавин (разрешение этического комитета при ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» № 8 от 01 марта 2013 г.), во 2-й группе (группа сравнения, 25 детей) проводилась только базисная интенсивная терапия. Характеристика сравниваемых групп представлена в таблице.

Анализировали динамику показателей КЩС, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ), неврологического статуса. Функциональные методы исследования выполнялись в отделении функциональной диагностики. Эхокардиография проводилась детям в 1, 2–4, 5–7-е сутки жизни аппаратом ALOKA1700, LOGIQ book XP с микроконвексными датчиками с частотой сканирования 5 МГц. Стандартное ЭКГ-исследование – в 1–2, 10-е сутки жизни, далее по показаниям аппаратом HeartMirror3-IKO фирмы INNOMED (Япония). Нейросонография осуществлялась в 1, 2–4, 5–7-е сутки жизни.

В работе применены общепринятые в медицинских исследованиях методы статистического анализа, параметрические и непараметрические методы. Достоверность различий оценивалась по критериям Стьюдента, z-оценка с поправкой Йейтса, теснота связей между признаками определялась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Полученные результаты заносились в базу данных персонального компьютера IBM и обрабатывались с помощью лицензионного статистического программного пакета Statistica 6.0 в среде Windows.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что у пациентов основной группы на фоне терапии с первых часов лечения происходила быстрая нормализация показателей КЩС за счет устранения метаболического компонента смешанного ацидоза ($-6,0 \pm 0,3$ до $-3,1 \pm 0,1$ ммоль/л в 1-й группе и $-5,7 \pm 0,2$ до $-5,0 \pm 0,2$ ммоль/л во 2-й группе). Через 6–12 ч после начала лечения величина дефицита оснований (ВЕ) в группе детей, получавших метаболическую терапию, была достоверно меньше по сравнению с таковой в группе сравнения ($-4,7 \pm 0,2$ ммоль/л против $-5,5 \pm 0,2$ ммоль/л; $p=0,001$); в дальнейшем, к концу 2-х суток жизни, показатели сохранялись в пределах нормальных значений до окончания 5-дневного курса терапии

Таблица 1. Характеристика сравниваемых групп ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=33)	2-я группа (n=25)	p
Масса при рождении, г	1133,34±356,9	1225,1±262,7	0,365
Срок гестации, нед	28,4±2,1	29,3±2,2	0,015
Беременность по счету	3,7±1,4	4,0±1,4	0,361
Самопроизвольные роды	10 (29,4%)	2 (12,5%)	0,335
Начало лечения, день жизни	5,3±1,3	6,4±1,8	

ЦИТОФЛАВИН®

Гармоничная нейропротективная композиция

- ✓ Уникальный комбинированный метаболический препарат
- ✓ Комплексный эффект: антигипоксантное, антиоксидантное, энергокорректирующее
- ✓ Восстановление тканевого дыхания



Интеллект на защите
здоровья

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. СЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25
WWW.POLYSAN.RU, INFO@POLYSAN.RU

Реклама

Рег. № ЛС-001767 от 13.09.2011
Рег. № ЛС-003135/01 от 31.08.2010



($-1,4 \pm 0,2$ ммоль/л против $-3,3 \pm 0,1$ ммоль/л в группе сравнения; $p=0,001$).

Помимо показателя ВЕ анализировали динамику содержания сывороточного лактата у детей сравниваемых групп (рис. 1). Исходный уровень лактата составлял $3,9 \pm 0,2$ ммоль/л в 1-й группе пациентов и $3,7 \pm 0,2$ ммоль/л во 2-й группе. Через 24 ч уровень лактата у детей 1-й группы не превышал нормальных значений ($1,5 \pm 0,2$ ммоль/л), в группе сравнения составлял $2,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,001$). Аналогичным образом представлена динамика показателей pH крови (рис. 2). Если в группе детей, получавших терапию цитофлавином, уже в начале 2-х суток от начала терапии были получены параметры pH, близкие к нормальным значениям (pH 7,28), то в группе сравнения этого параметра удалось достичь в конце 2-х суток от начала терапии ($p=0,043$). Динамика показателей осмолярности у детей сравниваемых групп представлена на рис. 3.

В течение первых часов лечения концентрацию O_2 в дыхательной смеси у новорожденных основной группы удалось снизить до 32%, а затем и до 25%. Таким образом, уже к концу 1-х суток от начала терапии дети основной группы получали дыхательную смесь, содержащую нетоксичные концентрации кислорода. У детей 2-й группы концентрация O_2 в дыхательной смеси была более высокой в начале терапии (45%), что диктовалось показателями КЩС и данными транскутанного мониторинга SpO_2 . Несмотря на то, что концентрацию O_2 в дыхательной смеси у детей группы сравнения пытались снизить, достичь безопасных его концентраций в этой группе удалось только к концу 2-х суток.

По данным ЭКГ выявлено, что в 1-е сутки жизни у всех пациентов отмечался синусовый ритм со средней частотой 145 в минуту, правограмма со средней величиной угла альфа от $+95^\circ$ до $+158^\circ$, интервал P-Q составлял 0,08–0,10 с, длительность комплекса QRS – 0,04–0,06 с. Патологические изменения комплекса QRST в виде низковольтажной ЭКГ, отражающей снижение сократимости миокарда в зоне ишемии, наблюдались более чем у половины детей 1-й и 2-й групп (у 53 и у 51% соответственно). Глубокий патологический зубец Q продолжительностью более 0,03 мс и амплитудой более 1/4 зубца R не менее чем в двух грудных отведениях у недоношенных детей был выявлен у 11,1% детей 1-й группы и у 10% – в группе сравнения.

С 3-го дня терапии, по данным ЭКГ, уменьшались признаки электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита, изменения реполяризации в обеих группах. Однако к 5-м суткам терапии темпы положительных ЭКГ-изменений в основной группе были более быстрыми и выраженными, чем в группе сравнения. При сходных данных ЭКГ к 5-м суткам терапии количество пациентов с сохраняющимися ST-депрессией и подъемом в правых и левых

грудных отведениях превысило таковое в основной группе не менее чем в 2 раза (соответственно 39,6 и 13,9%; $p=0,033$ и 19,6 и 4,6%, $p=0,1$). У 15 (45,5%) детей 1-й группы и 4 (16%) детей 2-й группы в правых грудных отведениях зубец T был положительным и изоэлектричным. У 33,3% пациентов 1-й группы уменьшилась ишемическая инверсия зубца T, тогда как во 2-й группе она сохранялась в 80% наблюдений ($p=0,0001$). Зубец T в левых грудных отведениях в основной группе изначально был положительным лишь в 30% случаев; на фоне лечения цитофлавином к 5-м дню терапии стал положительным у $\frac{3}{4}$ пациентов, а количество детей с инверсией зубца T уменьшилось в 4 раза (с 26,6 до 6,66%; $p=0,053$).

Мы проанализировали состояние неврологического статуса новорожденных в динамике. Известно, что наиболее распространенными среди

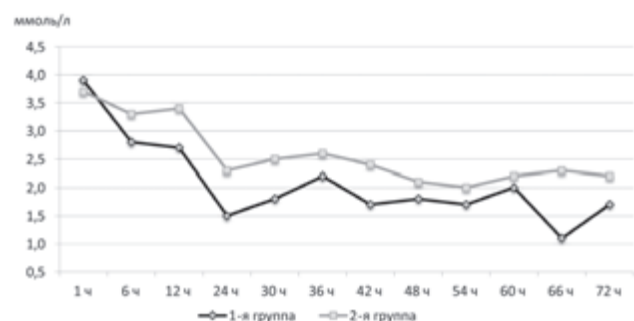


Рис. 1. Динамика уровня лактата в крови у детей сравниваемых групп.

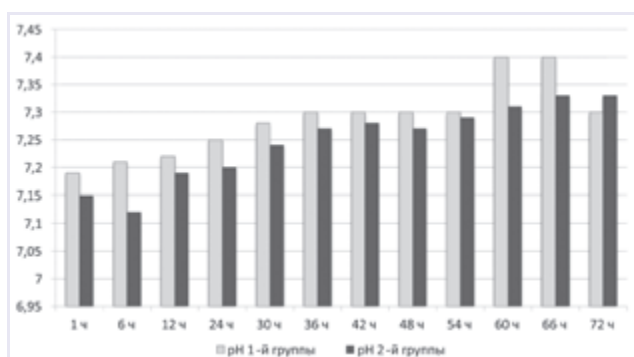


Рис. 2. Динамика pH крови у детей в зависимости от уровня газов крови на фоне лечения.

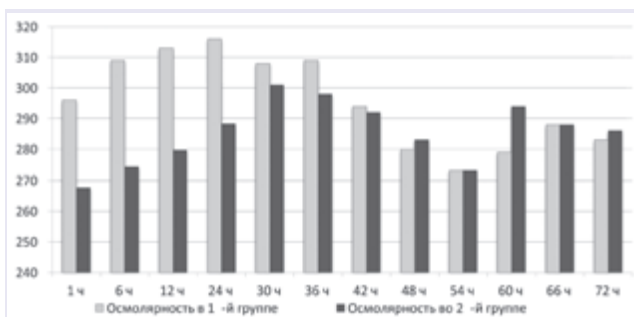


Рис. 3. Динамика показателей осмолярности крови у детей сравниваемых групп.

церебральных поражений у глубоко недоношенных новорожденных являются внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция. Внутрижелудочковые кровоизлияния чаще наблюдаются у недоношенных новорожденных как следствие незрелости сосудов герминативного матрикса и представляли серьезную опасность, так как являются одной из главных причин летальных исходов и тяжелых психоневрологических нарушений в дальнейшем. При нейросонографии у наблюдавшихся новорожденных двух групп была выявлена недостоверная разница в частоте и степени неврологических изменений. Частота внутрижелудочковых кровоизлияний 1-й степени была одинаковой в обеих группах (39 и 36% соответственно); внутрижелудочковые кровоизлияния 2-й степени были выявлены в 21,2 и 27,5% случаев соответственно ($z=0,08$, $p=0,93$); кровоизлияния 3-й степени наблюдались в 2 раза чаще у пациентов группы сравнения, но разница не была достоверной (5,8 и 10,1% пациентов соответственно, $z=0,097$, $p=0,92$). Отмечена недостоверная разница синдрома угнетения ЦНС у детей сравниваемых групп на 5-е сутки терапии, хотя этот синдром встречался в 2 раза

реже в 1-й группе, чем во 2-й (4,3 и 9,5% пациентов соответственно; $z=0,08$, $p=0,90$). На фоне терапии цитофлавином не отмечалось нарастания степени внутрижелудочкового кровоизлияния, а у пациентов 2-й группы (35,4%) наблюдалось сочетание перивентрикулярной лейкомаляции и внутрижелудочкового кровоизлияния на фоне глубокой незрелости головного мозга. Мы провели корреляционный анализ между степенью внутрижелудочкового кровоизлияния и проведенной терапией в сравниваемых группах и не выявили достоверной разницы (в 1-й группе $r=+0,12$, $p=0,12$, во 2-й группе $r=+0,19$, $p=0,15$).

Выводы

Таким образом, использование цитофлавина у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с постгипоксическими повреждениями миокарда и тяжелыми метаболическими нарушениями приводит к нормализации показателей КЩС в течение суток от начала лечения ($p=0,043$), параметра ВЕ до $-3,0 \pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,001$), уровня лактата до $1,5 \pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,001$) и выраженному кардио-цитопротективному эффекту.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Perlman J.M.* Neurology: neonatology questions and controversies. Saunders, Elsevier, 2008; 225.
2. *Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Людовская Е.В.* Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной адаптации. *Вопр гинекол, акуш и перинатол* 2005; 1: 20–25. (Volodin N.N., Rogatkin S.O., Ljudovskaja E.V. Treatment of children with perinatal hypoxia during the early neonatal adaptation. *Vopr ginekolog, akush i perinatol* 2005; 1: 20–25.)
3. *Рогаткин С.О.* Диагностика, профилактика и лечение перинатальных постгипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М 2012; 44. (Rogatkin S.O. Diagnosis, prevention and treatment of perinatal posthypoxic lesions of the central nervous system in children and new born his age and injuries. *Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk.* М 2012; 44.)

Поступила 12.10.16

Возможности и ограничения высокопроизводительного секвенирования в диагностике моногенных заболеваний

Л.И. Шагам, В.Ю. Воинова

ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

High-performance sequencing in the diagnosis of monogenic diseases: Possibilities and limitations

L.I. Shagam, V.Yu. Voinova

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

Статья посвящена актуальным вопросам применения высокопроизводительного секвенирования в диагностике моногенных заболеваний. *De facto* данный метод уже сегодня широко используется в клинической практике. Бурное развитие высокопроизводительного секвенирования требует от врачей-генетиков и педиатров, специализирующихся на наследственных болезнях, понимания его возможностей и ограничений, выбора стратегии диагностики для каждого конкретного пациента и грамотной интерпретации полученного результата.

Ключевые слова: дети, моногенные заболевания, высокопроизводительное секвенирование, NGS, генетическая диагностика.

The paper deals with the topical issues of using high-performance sequencing to diagnose monogenic diseases. The *de facto* method is widely used in clinical practice. The rapid development of high-performance sequencing requires that medical geneticists and pediatricians specializing in hereditary diseases should understand its possibilities and limitations, choose a strategy for diagnosis in each specific patient, and competently interpret the obtained results.

Key words: children, monogenic diseases, high-performance sequencing, NGS, genetic diagnosis.

Высокопроизводительное секвенирование (англ. next generation sequencing, NGS – секвенирование следующего/нового поколения) – совокупность методов высокопроизводительного считывания нуклеотидной последовательности ДНК и РНК, широко используемых в научных исследованиях начиная с середины нулевых годов XXI столетия [1]. Метод активно применяется в фундаментальных и прикладных исследованиях, а также в диагностике моногенных заболеваний – обширной группы наследственных болезней, вызываемых мутациями в одном гене. На данный момент описано 4645 моногенных наследственных болезней и признаков, молекулярная основа которых уже определена [2]. Многие из этих заболеваний генетически гетерогенны, т.е. могут возникать вследствие мутаций одного из многих генов (до нескольких десятков). Так, синдром Барде–Бидля, характеризующийся специфическим легко распознаваемым симптомокомплексом (пигментный ретинит, ожирение, полидактилия, аномалии почек, гипогонадизм и психические нарушения), в настоящее время связывают с 19 различными генами (*BBS1*,

BBS2, ... *BBS19*), локализованными в разных хромосомах.

Технические возможности высокопроизводительного секвенирования позволяют считывать последовательность одновременно большого числа генов и выявлять патогенные мутации, ответственные за возникновение генетически гетерогенных заболеваний [3]. Кроме того, данная технология способствует открытию генетической этиологии недифференцированных форм патологии. Так, молекулярная основа многих моногенных синдромов была открыта благодаря секвенированию экзомов у пациентов с идентичными клиническими признаками. В качестве примера можно привести открытие мутаций гена *SMARCA2* как причины синдрома Николаидеса–Барайцера [4]. Наконец, у практически здоровых индивидуумов благодаря высокопроизводительному секвенированию становится возможным выяснение генетической предрасположенности к ряду заболеваний [5].

Генетическое обследование пациентов с подозрением на моногенные болезни применяется для уточнения диагноза, прогнозирования тяжести состояния пациента и динамики течения его заболевания, а также медико-генетического консультирования семей, имеющих больного ребенка, с целью оценки риска для следующих беременностей и выработки рекомендаций по пренатальной диагностике. Генетическое тестирование для ряда заболеваний и их групп (например, таких как нейрональный цероидный липофузциноз или X-сцепленные формы умственной

© Шагам Л.И., Воинова В.Ю., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:105–109

Адрес для корреспонденции: Шагам Лев Иосифович – н.с. НИЛ общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Воинова Виктория Юрьевна – д.м.н., вед.н.сотр. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же учреждения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

отсталости) уже является основным методом диагностики [6]. В то же время применение подавляющего большинства высокопроизводительных секвенаторов в целях диагностики не разрешено на территории Российской Федерации, что связано с отсутствием регистрационных удостоверений для осуществления диагностической деятельности. Исключением является лишь пиросеквенатор GS Junior компании Roche diagnostics (Швейцария), однако его возможности ограничены (см. ниже). В связи с этим подавляющее большинство подобных исследований на территории нашей страны в настоящее время проводится в статусе научной работы.

Стратегия планирования обследования пациента с помощью NGS

Для эффективной диагностики генетически детерминированного состояния важно придерживаться принятой в профессиональном сообществе последовательности шагов по выявлению определенного заболевания — диагностического алгоритма, важнейшее место в котором занимают как клиничко-генеалогическое, так и генетическое исследования. Алгоритм генетического обследования зависит от мутаций, характерных для конкретного заболевания.

Например, для муковисцидоза характерны горячие точки мутаций, изменения в которых выявляются у более чем 75% пациентов в российской популяции [7]. В связи с этим у больных с таким направляющим диагнозом целесообразно, в первую очередь, провести детекцию мутаций в горячих точках и только в случае отсутствия последних осуществить полное секвенирование гена. Другим примером может служить энцефаломиопатия Ли (исключительно генетически гетерогенное митохондриальное заболевание), молекулярно-генетическую диагностику которого начинают с анализа частых мутаций гена *SURF1*. При их отсутствии проводят секвенирование данного гена, секвенирование митохондриальной ДНК, секвенирование ядерного экзона [8]. Возможности высокопроизводительного секвенирования, как правило, ограничены при выявлении делеций и вставок генетического материала, превышающих по размеру 10–50 пар нуклеотидов (п.н.), в частности делеций нескольких экзонов. В связи с этим для заболеваний, которым свойственны подобные мутации, рекомендуется проводить их выявление методом MLPA (англ. мультиплексная лигаза-зависимая амплификация зонда) или ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном времени. Для других заболеваний, таких как туберозный склероз или синдром Альпорта, необходимо сразу проводить полное секвенирование генов, поскольку горячие точки мутаций для них или не характерны, или очень редки, а делеции и вставки размером более 10 п.н. встречаются лишь в небольшом проценте случаев.

Если число генов, связанных с наследственным

заболеванием, превышает один, высокопроизводительное секвенирование, как правило, является наиболее экономически обоснованным методом исследования с разрешением до одного нуклеотида (в сравнении с секвенированием по Сэнгеру). Применяются следующие альтернативные стратегии NGS: секвенирование генома, секвенирование экзона и генные панели, специально разработанные под заболевание или группу болезней.

Полногеномное секвенирование является наиболее подробным из возможных вариантов исследования ДНК, однако ввиду высокой стоимости и трудоемкости интерпретации используется в основном в научных исследованиях. В то же время лишь 1% генома составляют кодирующие участки, в которых, согласно современным оценкам, локализуется подавляющее большинство патогенных мутаций — около 85% [9]. Что же касается уже описанных на сегодняшний день в научной литературе точечных мутаций, связанных с моногенными заболеваниями, 97% из них располагаются именно в кодирующих экзонах генов или смежных участках интронов протяженностью 5–10 п.н. При этом патогенные мутации в 5'-и 3'-нетранслируемых областях, промоторах генов, интронах (исключая экзон-интронную границу) и межгенных областях встречаются весьма редко [10, 11]. В связи с этим секвенирование экзона или отдельных групп генов в клинической практике более целесообразно.

Секвенирование экзона (полноэкзонное секвенирование) — стандартизированное исследование, в результате которого происходит считывание кодирующей последовательности всех генов человека (иногда помимо кодирующих экзонов и смежных участков интронов считываются 5'-и 3'-нетранслируемые области, промоторы генов). Затем, в зависимости от направляющего диагноза, проводится биоинформатический анализ того или иного набора генов. Отметим, что вопрос о выдаче в заключении информации по мутациям генов, не связанных с предполагаемым заболеванием, является дискуссионным. Согласно популярным рекомендациям [12] следует сообщать пациенту только заведомо патогенные мутации с высокой пенетрантностью в 56 генах, связанных с заболеваниями, которые можно предотвратить. Однако с данным мнением можно не соглашаться, поскольку информация о генетической предрасположенности к заболеваниям, которые не актуальны на данный момент для пациента, может в дальнейшем повлиять на процесс их профилактики, выбора методов терапии и др.

Генная панель разрабатывается под наследственное заболевание или группу болезней. Она позволяет секвенировать определенные гены, при этом не происходит чтение остальных участков экзона. Плюсами данного подхода, как правило, является лучшее покрытие исследуемых генов и более низкая цена анализа в сравнении с секвенированием экзона

при том же качестве. Минусы — необходимость разработки и апробации генной панели под каждое заболевание или группу. Частным случаем генной панели является «клинический экзом» — данное исследование подразумевает секвенирование всех генов, связанных с известными моногенными болезнями.

Некоторые технологические особенности высокопроизводительного секвенирования

Принцип высокопроизводительного секвенирования предполагает многократное прочтение (*покрытие*) каждого секвенируемого нуклеотида. Средним *покрытием* называют среднее число прочтений каждого нуклеотида из секвенируемой области. Минимальным покрытием, делающим возможным получение достоверной информации о последовательности ДНК, считается не менее 10–20-кратного (10–20X). Это объясняется законами теории вероятности. Так, предположим, что покрытие участка ДНК, несущего мутацию в гетерозиготном состоянии (аллели АВ), составляет 10X. В предположении равной вероятности чтения каждого из аллелей вероятность того, что ни разу не будет считан аллель А, составляет $0,5^{10} = 0,001$. Аналогично, вероятность того, что ни разу не будет прочитан аллель В, составляет 0,001. Итого, суммарная вероятность ложного результата составляет 0,002, что является приемлемым. При более низком покрытии такая вероятность значительно увеличивается.

Однако задача по 10–20-кратному покрытию всех нуклеотидов из целевых областей является весьма сложной как с технической, так и с финансовой точки зрения. Так, всегда участки из секвенируемых областей характеризуются неравномерным покрытием, и при среднем покрытии 100X, 200X и т.д. находятся области, покрываемые менее 10 раз. Для максимизации процента изучаемых участков генома, покрываемых не менее 10X, 15X или 20X, среднее покрытие увеличивают до сотен раз в пересчете на нуклеотид. Такой процент называют *полнотой покрытия*. При этом увеличение полноты покрытия для экзона является задачей весьма дорогостоящей. Так, исследование экзона с полнотой покрытия 98% может стоить до 5 000 долларов США, при том что анализ экзона со стандартной полнотой покрытия 90–95% стоит от 400 долларов США. Исследование клинического экзона позволяет снизить стоимость анализа в сравнении с полноэкзомным исследованием, а также более безболезненно увеличивать среднее покрытие и, как следствие, полноту покрытия генов. Однако если ген, связанный с заболеванием пробанда, еще не идентифицирован или идентифицирован недавно и не входит в версию клинического экзона, применяемую лабораторией, то с помощью панели «клинический экзом» мутация, лежащая в основе патологического фенотипа, не будет обнаружена.

Секвенирование полного, клинического экзона

или генной панели может быть проведено при помощи различных технологий. На сегодняшний день наиболее популярными методиками высокопроизводительного секвенирования являются Illumina/Solexa (Illumina, США) и Ion Torrent (Thermo Fisher Scientific, США). Кроме того, анализы иногда проводят на платформе 454 (пиросеквенаторы компании Roche Diagnostics, Швейцария), разработка которой официально прекращена в 2013 г., а поддержка будет осуществляться лишь до конца 2016 г. Отметим, что на последней платформе может быть выполнено только исследование генной панели, но не всего экзона.

С точки зрения эффективности детекции мутаций, технологии Illumina, Ion Torrent и 454 обладают схожими характеристиками, позволяя выявлять однонуклеотидные замены и небольшие делеции/вставки, при этом выявление делеций/вставок размером от 10–50 п.н. затруднено. Технология Illumina является несколько более точной в детекции небольших вставок и делеций генетического материала. Ряд биоинформатических методов позволяет выявлять также вариации копийности размером от нескольких экзонов, однако эти методики зачастую характеризуются большим количеством ложноположительных результатов и в настоящее время применяются в диагностических задачах весьма редко.

Анализ результатов высокопроизводительного секвенирования пока автоматизирован не полностью и требует работы высококвалифицированного биоинформатика. Важнейшей в данном процессе является задача по маркировке артефактов, выявляемых в процессе высокопроизводительного секвенирования. Для полного исключения артефактов рекомендуется альтернативным способом верифицировать все патогенные мутации, найденные методом высокопроизводительного секвенирования. Альтернативными способами верификации служат такие методы, как: секвенирование по Сэнгеру, ПЦР в реальном времени, MLPA и т.п.

Клиническая интерпретация результата секвенирования

Ввиду большого числа исследуемых при NGS генов неудивительно, что может быть идентифицировано множество вариантов последовательности ДНК. Полногеномное секвенирование обычно генерирует 3–4 млн генетических вариантов, которые отличаются от человеческой эталонной последовательности, в то время как полноэкзомное секвенирование генерирует 15–20 тыс. вариантов в пределах кодирующих участков [13]. Подавляющее большинство из этих вариантов являются непатогенными полиморфизмами, распространенными в популяции человека, и только 1–2 варианта фактически связаны с фенотипом, из-за которого и было предпринято тестирование.

Для клинической интерпретации результата NGS

необходима его корректная аннотация (описание свойств генетических вариантов), которая обычно включает для каждого изменения ДНК:

- ген, в котором зафиксирован данный вариант;
- заболевания, ассоциированные с данным геном с номерами по каталогу OMIM;
- характеристику выявленных изменений на уровне генома и соответствующих им предполагаемых изменений на уровне РНК и белка (молчащая замена, миссенс-, нонсенс-замена, мутация сдвига рамки считывания, мутация сайта сплайсинга и т.п.);
- популяционную частоту данного генетического варианта;
- оценку патогенности мутации согласно базам данных HGMD [14] и ClinVar [15], а также специализированным базам данных различных заболеваний (например, LOVD [16] и многие другие, специфические для каждой группы нозологий)[17]. Такие базы данных построены на информации из научных работ, а также неопубликованных данных научных и клинических лабораторий по всему миру;
- информацию о консервативности региона, содержащего мутацию, у разных видов;
- оценку эффекта мутации, полученную путем использования моделей предсказания *in silico*.

На основании вышеупомянутой информации принимается решение о клинической значимости генетического варианта. Следует отметить, что на сегодняшний день основная ценность большинства баз данных генетических вариантов заключается в возможности отбора потенциально патогенных изменений ДНК и ссылок на научную литературу, в которой был описан каждый из выявленных вариантов. Грубой ошибкой является классификация генетического варианта как патогенного на основании, например, только соответствующей записи в базе данных HGMD или LOVD, без детального ознакомления с первоисточниками. Кроме того, важную роль в процессе клинической интерпретации играет наличие полной информации о фенотипе больного.

И все же в значительной доле случаев имеющиеся, в том числе клинические, данные не позволяют отнести выявленный генетический вариант к категории однозначно патогенных или непатогенных. Тем не менее обычно удается отобрать потенциально патогенные варианты, которые могут потребовать более внимательного рассмотрения. При этом большое значение имеет анализ сегрегации предполагаемого патогенного варианта в семье пробанда. Так, при аутосомно-доминантных заболеваниях определяют, передается ли данный вариант в родословной вместе с патологическим фенотипом, а при аутосомно-рецессивной патологии — получил ли пробанд по одному рецессивному аллелю от каждого из родителей (транс-положение мутаций, которое подтверждает клиническую значимость) либо унаследовал обе мутации в аллеле, полученном от одного родителя

(цис-положение, отвергающее клиническую значимость). Косегрегация генетического варианта с заболеванием свидетельствует в пользу патогенности данного варианта, хотя и не доказывает ее; в то же время отсутствие сегрегации является доказательством непатогенности варианта. Помимо этого, весьма значимым доказательством патогенности генетического варианта у пробанда является его полное отсутствие у обоих родителей, что указывает на возникновение данной мутации *de novo* (при этом нужно исключать ложное отцовство) [18].

Поскольку вышеупомянутые подходы зачастую являются решающими в клинической интерпретации, врачу, направляющему пациента на высокопроизводительное секвенирование, желательно заранее позаботиться о доступности для исследования образцов крови родителей. Кроме того, в случае полноэкзомных анализов по ряду нозологий показано, что изучение семейного трио повышает диагностический выход в среднем с 22 до 31%, т.е. в 1,4 раза [19].

В настоящее время используется следующая классификация генетических вариантов по признаку их патогенности [18]:

- патогенные;
- вероятно патогенные;
- варианты с неясной клинической значимостью;
- вероятно непатогенные;
- непатогенные.

Общепринятой стратегии классификации генетических вариантов по вышеперечисленным группам предполагаемой патогенности пока нет, каждая лаборатория, как правило, использует свои собственные критерии. Один из вариантов критериев содержится в рекомендациях Американской Ассоциации Медицинских Генетиков от 2015 г. [18].

Выявление в генетическом материале пациента патогенных или вероятно патогенных мутаций в генах, связанных с изучаемым заболеванием, в соответствующем аллельном состоянии и количестве свидетельствует в пользу направляющего диагноза. При этом важно понимать, что наличие у пациента генетического варианта с неясной клинической значимостью в гене, соответствующем предполагаемому диагнозу, вовсе не означает, что обнаруженный вариант как-либо связан с имеющимся у пробанда заболеванием. Кроме того, отрицательный результат не означает, что направляющий диагноз полностью исключен: нужно иметь в виду ограничения метода и чувствительность выполняемого теста.

Ограничения применения NGS в диагностике наследственной патологии

Практика показывает, что сегодня даже очень опытные врачи-генетики, понимая достоинства и незаменимость высокопроизводительного секвенирования, связанные с возможностью детекции

мутаций с разрешением до одного нуклеотида на обширных областях генома, не всегда трезво оценивают слепые зоны метода и знают, на какие генетические обследования следует направлять пациента с отрицательным результатом секвенирования экзона или геной панели. Ограничения же заключаются в том, что в ходе высокопроизводительного секвенирования не могут быть исключены следующие виды мутаций:

- находящиеся в областях, покрываемых менее 10 раз;
- делеции и вставки генетического материала размером более 10–50 п.н. в гетерозиготном состоянии, например, делеция экзона на аутосоме;
- сбалансированные транслокации, инверсии;
- мутации в участках, не покрываемых геной панелью или экзомом, например, в регуляторных областях;

- варианты, находящиеся в областях ДНК «низкой сложности», в том числе изменения числа триплетных повторов.

Поскольку технология NGS и связанный с ней биоинформатический анализ продолжают развиваться, многие из этих ограничений, возможно, будут сведены к минимуму в не слишком отдаленном будущем.

Высокопроизводительное секвенирование является популярнейшим, мощнейшим и незаменимым методом генетического тестирования. Однако на сегодняшний день его использование в диагностике по всему миру связано с рядом формальных и методических ограничений. В сложившейся ситуации крайне важно для врача, направляющего пациента на генетическое исследование, понимать как возможности, так и ограничения высокопроизводительного секвенирования.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Liu L., Li Y., Li S. *et al.* Comparison of Next-Generation Sequencing Systems. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 1–11.
2. <http://www.omim.org/statistics/entry>
3. Korf B.R., Rehm H.L. New approaches to molecular diagnosis. *JAMA* 2013; 309: 1511–1521.
4. Van Houdt J.K.J., Nowakowska B.A., Sousa S.B. *et al.* Heterozygous missense mutations in SMARCA2 cause Nicolaides-Baraitser syndrome. *Nat Genet* 2012; 44: 445–449, S1.
5. Johnston J.J., Rubinstein W.S., Facio F.M. *et al.* Secondary variants in individuals undergoing exome sequencing: screening of 572 individuals identifies high-penetrance mutations in cancer-susceptibility genes. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 97–108.
6. Riva D., Bulgheroni S., Pantaleoni C. Mental retardation. D.Riva, S.Bulgheroni, C. Pantaleoni (eds.). Montrouge: John Libbey Eurotext, 2007; 232.
7. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях. Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. М 2009; 21. (Petrova N.V. Molecular genetic and clinical characteristics of cystic fibrosis in Russian population. Avtoref. diss. ... doct.biol.n. Moscow 2009; 21.)
8. Николаева Е.А., Новиков П.В. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний у детей. *Педиатрия* 2014; 6: 75–83. (Nikolaeva E.A., Novikov P.V. Problem of diagnostics and differential diagnosis of mitochondrial diseases at children. *Pediatrriya* 2014; 6: 75–83.)
9. Majewski J., Schwartzenuber J., Lalonde E. *et al.* What can exome sequencing do for you? *J Med Genet* 2011; 48: 580–589.
10. <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/stats.php>
11. Ma M., Ru Y., Chuang L.-S. *et al.* Disease-associated variants in different categories of disease located in distinct regulatory elements. *BMC Genomics* 2015; 16: Suppl 8: S3.
12. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W. *et al.* ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013; 15: 565–574.
13. Bamshad M.J., Ng S.B., Bigham A.W. *et al.* Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 745–755.
14. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
16. <http://www.lovd.nl/3.0/home>
17. Facio F.M., Lee K., O'Daniel J.M. A genetic counselor's guide to using next-generation sequencing in clinical practice. *J Genet Couns* 2014; 23: 455–462.
18. Richards S., Aziz N., Bale S. *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–423.
19. Lee H., Deignan J.L., Dorrani N. *et al.* Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA* 2014; 312: 1880–1887. doi:10.1001/jama.2014.14604.

Поступила 15.02.16

Определяющая роль питания в нормализации пищеварения ребенка

В.Н. Панфилова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ

The decisive role of nutrition in normalizing a child's digestion

V.N. Panfilova

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk

Рассмотрены основные функциональные нарушения пищеварения, часто встречающиеся у новорожденных и детей младшего возраста, — диагностические критерии и способы лечения. Обсуждается значение питания в коррекции выявленных нарушений пищеварения, возможности с помощью правильного состава пищи безопасно и эффективно нормализовать пищеварительные функции ребенка, а также минимизировать медикаментозное воздействие. С этой точки зрения правильное питание ребенка можно рассматривать во многих ситуациях как первую линию терапии.

Ключевые слова: дети, функциональные нарушения пищеварения, колики, регургитация, запор, функциональная диарея, питание, пищевая коррекция.

The article discusses major functional digestive disorders that are common in neonates and infants, diagnostic criteria and correction methods. It discusses the significance of nutrition in correcting the found digestive disorders and the possibility of safely and effectively normalizing a child's digestive functions with the correct composition of food and minimizing drug exposure. From this point of view, good nutrition for a child can be considered as first-line therapy in many situations.

Key words: children, functional digestive disorders, colic, regurgitation, constipation, functional diarrhoea, nutrition, nutritional correction.

Болезни органов пищеварения у детей на протяжении многих лет занимают «почетное» третье место по распространенности, без тенденции к снижению. Любой практикующий педиатр сталкивается с большим количеством пациентов, имеющих нарушения пищеварения. Особенно это касается детей младшего возраста, до 3–4 лет. В «Научно-практической программе по оптимизации питания детей в возрасте 1–3 лет в Российской Федерации» указывается, что 92,5–96% педиатров встречаются с алиментарно-зависимыми заболеваниями у детей раннего возраста [1].

Более 80–90% этих нарушений имеют функциональный генез, что никак не умаляет всю серьезность ситуации. Ведь ребенок испытывает боль и другие неприятные симптомы, у него нарушается переваривание пищи и адекватное ее усвоение, что в конечном счете может негативно сказаться на развитии малыша. Кроме того, многочисленные лекарственные препараты, назначаемые ребенку в связи с пищеварительными проблемами, не всегда однозначно полезны.

Кроме функциональных расстройств, у детей младшего возраста отмечается и ряд органических причин для расстройств пищеварения. В этом контексте необходимо выделить драматическую роль пищевой аллергии, значение которой существенно увеличилось в последние годы.

Высокая распространенность желудочно-кишечных расстройств у детей обусловлена анатомическими и физиологическими особенностями этого возрастного периода — интенсивными процессами роста и развития, «дозреванием» функций органов пищеварения. Процессы созревания происходят на фоне активной, ежедневной деятельности желудочно-кишечного тракта ребенка, и при неблагоприятных внешних и внутренних воздействиях возможны расстройства этих важных процессов. Нередко указанные расстройства напрямую зависят от питания ребенка — его качественного и количественного состава, режима приема пищи и процесса кормления.

Значимость правильного питания детей в целом понимается адекватно как педиатрами, так и родителями, особенно на первом году жизни ребенка. После введения всех прикормов и постепенного расширения спектра продуктов питания внимание к этой стороне жизни ребенка начинает ослабевать и уходить на задний план, больше времени уделяется его воспитанию и развитию. Тем не менее питание остается таким же важным аспектом в жизни ребенка, как и в первый год жизни, и ослабление внимания к данной проблеме может играть существенную роль в развитии заболеваний пищеварительного тракта.

Большое значение имеет и сама процедура кормления малыша. Если в течение первого года (особенно первого полугодия) жизни ребенка кормление сводится только к факту сосания (будь это грудь матери или бутылка смеси), то с появлением новых вкусовых ощущений и новой консистенции пищи процесс кормления принимает сложную эмоцио-

© Панфилова В.Н., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:110–114

Адрес для корреспонденции: Панфилова Виктория Николаевна — д.м.н., доцент кафедры педиатрии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1.

нальную окраску и неприятие какого-либо продукта или дискомфорт во время кормления может привести к отказу от еды и стойкому нарушению пищевого поведения.

В декабре 2015 г. была принята «Научно-практическая программа по оптимизации питания детей в возрасте 1–3 лет в Российской Федерации», одной из целей которой является профилактика и коррекция алиментарно-обусловленных заболеваний у детей с помощью корректного вскармливания в этом непростом возрастном периоде. Документ актуализирует значимость правильного питания детей младшего возраста и повышает внимание врачебной аудитории к этому вопросу, что является крайне важным, поскольку сегодня во многом роль правильного пищевого рациона ребенка практическими педиатрами недооценена [1].

Питание имеет существенное значение в коррекции ряда функциональных и органических заболеваний. Порой только благодаря правильному питанию можно добиться полного устранения или минимизации клинических симптомов. Пищевая коррекция совершенно необходима при таких функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта, как функциональная диарея или функциональный запор, а у детей первых месяцев жизни правильное питание способно полностью купировать колики и срыгивания. Особое значение диетическая коррекция приобретает у детей с пищевой аллергией.

Перечисленные нарушения встречаются часто в практике педиатра. Так, по данным консультативной поликлиники Красноярского краевого центра охраны материнства и детства за 2014–2015 гг., дети до 1 года с алиментарно-зависимыми функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта составили 16,4–26,1% на общем приеме педиатра и пациенты старше года – 23,9–19,1% на приеме гастроэнтеролога.

Младенческая регургитация (срыгивания) – распространенное (до 60–70%) функциональное нарушение у детей первого года жизни. Предрасполагающие факторы: незрелость сфинктерно-клапанного аппарата пищевода и желудка, моторики, иннервации, недостаточность кардиального жома, замедленное опорожнение желудка. Диагностика этого расстройства проводится на основании Римских критериев III: регургитация 2 раза или более в день в течение 3 нед или более у здоровых в остальном младенцев в возрасте от 3 нед до 12 мес при отсутствии рвоты, гематемезиса, аспирации, апноэ, нарушений развития и питания, трудностей при глотании или аномальной позы [2].

В 2013 г. Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) предложило алгоритмы действий педиатра при функциональных нарушениях у детей [3]. Согласно этому документу у ребенка с регургитацией

в первую очередь рекомендуется исключить органическую патологию (на что указывают тошнота/рвота, повышенная возбудимость/плач, синдром Сандифера, приступы кашля, отставание в физическом развитии). При наличии указанных симптомов ребенок должен быть обследован специалистом. Если же перечисленные симптомы отсутствуют, рекомендовано, прежде всего, скорректировать технику кормления и подобрать правильную смесь для детей, находящихся на искусственном вскармливании. Эксперты ESPGHAN предлагают на первом этапе применить антирефлюксные формулы, а при их недостаточной эффективности – формулы без пальмового масла или на основе частично гидролизованного сывороточного белка. Медикаментозная терапия не предлагается вовсе, поскольку при физиологической регургитации антисекреторные препараты и прокинетики неэффективны.

Младенческие колики – еще одно широко распространенное функциональное расстройство, встречающееся у 10–30% младенцев. Диагностические критерии колик включают такие признаки у младенцев до 4 мес жизни, как пароксизмы раздражительности, беспокойства или плача, которые начинаются и прекращаются без очевидных причин, эпизоды продолжаются 3 ч или более в день и появляются минимум 3 дня в неделю минимум одну неделю, при этом ребенок не имеет нарушений развития. Клиническая картина колик очень яркая, тревожная для родителей, обращения к педиатру по поводу колик многочисленны, и основная жалоба родителей – «у ребенка болит живот». Но при этом четких доказательств, что колики обусловлены болью в животе или в какой-либо другой части тела и что они имеют какие-либо долгосрочные последствия для здоровья, в настоящее время не получено. Несмотря на многочисленные исследования на эту тему, причины колик до сих пор не ясны [4]. При всей тревожности симптомов колик их органические причины редки (не более чем у 5% детей).

ESPGHAN рекомендует пациентам с симптомами колик провести дифференциальную диагностику с аллергией на белок коровьего молока, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и снижением активности лактазы. При этом в современных согласительных документах отсутствуют такие привычные для педиатров рекомендации, как посев кала на условно-патогенную флору, на дисбактериоз по причине их неинформативности. Ведение пациента с коликами предполагает коррекцию техники вскармливания, успокаивающие беседы для родителей, поскольку колики – транзиторная ситуация, которая будет продолжаться у ребенка в среднем до 4 мес жизни и которая не представляет риска для здоровья ребенка. При естественном вскармливании рекомендуется продолжать кормление грудью, в некоторых случаях необходимо исключить из ра-

циона матери белок коровьего молока не менее чем на 2 нед, даже в отсутствие явных признаков аллергии на этот продукт. Это очень важная рекомендация, так как аллергический генез колик встречается все чаще, в том числе у детей на грудном вскармливании. Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, эффективным методом лечения является использование высокогидролизных смесей. Помимо коррекции питания, рекомендованы различные успокаивающие маневры для ребенка и психологическая помощь родителям. Из медикаментов, применяющихся при коликах, ограниченную эффективность имеют лишь препараты симетикона и пробиотики (L. Reuteri 10⁸ КОЕ) [4].

Функциональная диарея встречается реже, чем срыгивания и колики, но не всегда правильно трактуется педиатрами, и поэтому, с точки зрения автора, нуждается в некоторых уточнениях. Диагностические критерии функциональной диареи включают: ежедневно повторяющийся безболезненный, не оформленный стул 3 раза в день или чаще, продолжительностью более 4 нед, начало симптомов в возрасте от 6 до 36 мес, с эпизодами дефекации только во время бодрствования, в отсутствие нарушения развития при адекватной калорийности питания ребенка. Следует обратить внимание, что диагноз функциональной диареи возможно установить ребенку только после 6 месячного возраста, поскольку именно с этого возраста у младенца оформленный стул считается нормальным, тогда как в первое полугодие жизни нормальный стул должен быть кашицеобразным или даже разжиженным при условии, что ребенок хорошо прибавляет в массе и росте.

Функциональная диарея не должна иметь взаимосвязи с перенесенной кишечной инфекцией, приемом слабительных препаратов, антибиотиков или изменениями питания. В каловых массах допустимо

присутствие слизи и/или непереваренных частиц пищи. Не должно быть перекармливания и пищевой аллергии у малыша. Для правильного понимания ситуации важно уточнить: бывают ли дефекации у ребенка в период сна, поскольку ночная симптоматика более характерна для органических заболеваний.

Лечение функциональной диареи современными согласительными документами не рекомендовано, так как стул обычно восстанавливается спонтанно. Необходимо полноценное питание ребенка без ограничения его в пищевых ингредиентах.

Функциональный запор — наиболее распространенное функциональное расстройство у детей после года жизни. Более 15–20% пациентов гастроэнтерологического приема имеют это расстройство. Чаще запор начинается у детей с периода введения прикормов, когда меняется консистенция пищи на более плотную. При том, что клинические проявления запора понятны и в целом типичны, обращения к врачу не всегда своевременны, что существенно ухудшает качество жизни детей.

Диагностические критерии функционального запора (должны присутствовать минимум 2 признака в течение минимум 1 мес у детей до 4 летнего возраста): 2 или реже дефекации в неделю, минимум 1 эпизод недержания в неделю после приобретения навыков пользования туалетом, эпизоды чрезмерного удержания кала, болезненного опорожнения или твердого стула, наличие большого количества фекальных масс в прямой кишке, эпизоды стула большого диаметра. Сопутствующие признаки могут включать в себя раздражительность, снижение аппетита и/или раннее насыщение; эти симптомы исчезают сразу же после отхождения большой порции кала.

Следует подчеркнуть, что в норме режим опорожнения кишечника во многом зависит от питания, особенно у детей до 4 мес жизни. У здоровых младен-

Таблица 1. Нормальная частота стула у детей [5]

Возраст	Частота стула в неделю	Средняя частота стула в день
0–3 мес		
грудное вскармливание	5–40	2,8
смеси	5–28	2,0
6–12 мес	5–28	1,8
1–3 года	4–21	1,4
Старше 3 лет	3–14	1,0

Таблица 2. Содержание пищевых волокон в соках прямого отжима с мякотью «ФрутоНяня» (данные НИИ питания, 2014 г.)

Продукт	Содержание пищевых волокон в 100 мл, %	% РСП ребенка до 3 лет*
Яблочный сок	1,2	15
Яблочно-сливовый сок	1,3	16,2
Яблочно-грушевый сок	1,4	17,5
Яблочно-черносмородиновый сок	1,3	16,2

Примечание. * — Рекомендуемая суточная потребность (РСП) [9].

цев на естественном вскармливании периодичность дефекации может варьировать. Это важно знать родителям, поскольку редкие дефекации у грудничков часто приводят к назначению ненужных препаратов и, что особенно неприятно, в ректальных формах. Нормальная частота стула у детей меняется в возрастном аспекте (табл. 1) [5]. Знание врачами и родителями этих нормативов поможет исключить множество ненужных манипуляций, которым подвергаются дети, и особенно — травмирования прямой кишки ребенка различными предметами для стимуляции дефекации.

Современная диагностическая и лечебная тактика педиатра при функциональном запоре изложена в клиническом руководстве ESPGHAN/NASPGHAN от 2014 г. [6]. Подробные алгоритмы сводятся к клинической оценке пациента (данные анамнеза, физикального обследования, оценка «симптомов тревоги»). При отсутствии подозрения на наличие органического заболевания использование дополнительных методов обследования не показано, поскольку полученная информация не будет решающей для выбора терапии, но время начала терапии окажется отсроченным. Для нормализации стула пациенту назначается коррекция питания и медикаментозное лечение.

Важным в пищевой коррекции запора является потребление ребенком нормального количества жидкости и клетчатки. При этом эксперты ESPGHAN отмечают, что при нежелании ребенка есть полезные, но не любимые овощи силовая реализация диеты нежелательна. Поэтому выбор приятных для ребенка способов пищевой коррекции запора очень важен. С этой точки зрения использование соков является хорошим выбором. Соки вкусны, и дети их пьют с удовольствием, что позволяет обеспечить малыша достаточным количеством жидкости. Кроме того, натуральные фруктовые соки содержат сорбитол и фруктозу, которые являются природными слабительными и положительно влияют на частоту дефекации и консистенцию кала. Полезными будут и соки с мякотью, содержащие необходимые пищевые волокна [7].

Выбирая для ребенка соки, следует предпочесть продукты максимально натуральные, как, например, соки прямого отжима с мякотью, производимые ОАО «ПРОГРЕСС» (Россия) — яблочный, яблочно-грушевый, яблочно-сливовый и яблочно-черносмородиновый (торговая марка «ФрутоНяня»). Все перечисленные соки исследованы в ФГБНУ «НИИ питания»

и получили высокие оценки как по органолептическим свойствам, так и по составу [8]. Произведенные по технологии прямого отжима соки сохраняют максимум полезных природных пищевых веществ. Так, количество калия, необходимого для нормальной перистальтики кишечника, в перечисленных соках позволяет на 40–42,5% обеспечить суточное потребление этого элемента. Важно, что всего один стакан соков прямого отжима с мякотью способен на треть обеспечить суточную потребность малышей в пищевых волокнах (табл. 2) [8].

В соответствии с экспертным заключением специалистов НИИ питания, соки первого отжима «ФрутоНяня» рекомендованы к применению у детей с первого года жизни. Следовательно, этот прием диетической коррекции будет полезным и приятным для ребенка с запором.

Медикаментозная терапия запора должна проводиться препаратами для внутреннего применения, ректальные формы могут быть использованы только в особых случаях. Основными препаратами являются осмотические слабительные — макроголь и лактулоза. Это высокбезопасные препараты, которые можно использовать для длительного применения. Минимальный курс лечения запора, рекомендованный ESPGHAN / NASPGHAN, — 2 мес. Доза препаратов подбирается индивидуально, в зависимости от клинического эффекта. Особенность терапии декомпенсированного запора — это так называемый «этап освобождения кишки» — когда назначаются более высокие дозы слабительных коротким курсом (3–6 дней) для очищения кишки от плотных каловых масс, не способных выйти самостоятельно. Клизмы и в этом случае применяются по ограниченным показаниям.

Таким образом, питание для физического и интеллектуального развития ребенка имеет определяющее значение. Но также нельзя недооценивать значение правильно организованного по составу пищевого рациона в коррекции нарушений пищеварения. Именно пищевая коррекция позволяет безопасно и эффективно нормализовать пищеварение, а следовательно, и здоровье ребенка, минимизировать, а порой и вовсе избавить малыша от медикаментозного воздействия. С этой точки зрения правильное питание можно рассматривать во многих ситуациях как первую линию терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Тутельян В.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Научно-практическая программа по оптимизации питания детей в возрасте 1–3 лет в Российской Федерации. М 2015; 97. (Baranov A.A., Tutel'jan V.A., Namazov-Baranova L.S. et al. Scientific-practical program to improve the
2. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. Gastroenterology 2006; 130: 1519–1526.

3. *Vandenplas Y., Gutierrez-Castrellon P., Velasco-Benitez C. et al.* Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants *Nutrition* 2013; 29: 184–194.
4. *Kheir E.M.* Infantile colic, facts and fiction. *It J Pediatr* 2012; 38: 34: <http://www.ijponline.net/content/38/1/34>
5. *Fontana M., Bianchi C., Cataldo F. et al.* Bowel frequency in healthy children. *Acta Paediatr Scand* 1987; 78: 682–684.
6. *Tabbers M.M., Di Lorenzo C., Berger M.Y. et al.* Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. *JPGN* 2014; 58: 258–274.
7. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М: Медицинское информационное агентство, 2008; 608. (Clinical Dietetics childhood. Guidelines for doctors. T.E. Borovik, K.S. Ladodo (eds.). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008; 608.)
8. *Конь И.Я., Гмошинская М.В., Георгиева О.В. и др.* Использование соков прямого отжима в питании детей первого года жизни. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 4: 125–130. (Kon' I.Ja., Gmoshinskaja M.V., Georgieva O.V. et al. Using juices of direct extraction in the diet of infants. *Ros vestn perinatol i pediater* 2015; 4: 125–130.)
9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08 от 18.12.2008 г.: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_106639/ (Norms of physiological requirements in energy and nutrients for different groups of the Russian population. MR 2.3.1.2432-08; 18.12.2008: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_106639/).

Поступила 10.02.16

Терапия гриппа и прочих ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы

И.М. Фарбер, Н.А. Геппе, Д.В. Рейхарт, В.Е. Небольсин, В.С. Арнаутков, А.А. Глобенко

ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»; ООО «Фарминтерпрайсез», ОАО «Валента Фарм», Москва

Therapy for influenza and acute respiratory viral infection in young and middle-aged schoolchildren: Effect of Ingavirin® on intoxication, fever, and catarrhal syndromes

I.M. Farber, N.A. Geppe, D.V. Reikhart, V.E. Nebolsin, V.S. Arnautov, A.A. Globenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; "Farminterprayses", "Valenta Farm", Moscow

Представлены клинические результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 30 мг, в суточной дозе 60 мг для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет.

В исследование были включены 310 детей обоих полов. Участники исследования принимали препарат Ингавирин® (60 мг в сутки) или плацебо в течение 5 дней включительно. Показана эффективность препарата Ингавирин в отношении нормализации температуры, исчезновения интоксикационного и катарального синдромов уже на 3-й день терапии. Показано, что Ингавирин® значительно снижает риск возникновения бактериальных осложнений ОРВИ/гриппа, требующих назначения антибиотикотерапии, что важно для клинического применения у детей. Показана высокая безопасность и переносимость препарата. Препарат Ингавирин® способствует ускоренной элиминации вирусов, сокращению продолжительности болезни и уменьшению риска развития осложнений.

Ключевые слова: дети, ОРВИ, грипп, осложнения, лечение, Ингавирин®, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты.

The paper presents the clinical results of a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter phase III study evaluating the clinical efficacy and safety of Ingavirin® capsules 30 mg at a daily dose of 60 mg for the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in 7–12-year-old children.

The study included 310 children of both sexes. The study participants took Ingavirin® 60 mg/day or placebo for 5 days. The drug was shown to be effective in normalizing temperature and alleviating intoxication and catarrhal syndromes just at day 3 of therapy. Ingavirin® was demonstrated to considerably reduce the risk of bacterial complications of ARVI/influenza, which require antibiotic therapy, which is important for clinical use in children. This clinical trial has shown the high safety and tolerance of the drug. Ingavirin® contributes to accelerated virus elimination, shorter disease duration, and lower risk of complications.

Key words: children, acute respiratory viral infection, influenza, complications, treatment, Ingavirin®, imidazolyl ethanamide pentandioic acid.

По данным Роспотребнадзора, даже в межэпидемические относительно гриппа периоды в возрастной группе 0–14 лет острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ) регистрируется на уровне 75 000 – 85 000 случаев на 100 000 населения в год. Это примерно в 4 раза больше, чем у взрослых.

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:115–120

Адрес для корреспонденции: Фарбер Ирина Михайловна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней Первого московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой
Рейхарт Дмитрий Владимирович — д.б.н., ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России;

119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д.2

Небольсин Владимир Евгеньевич — канд. хим. наук, ООО «ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ»

119571 г. Москва, проспект Вернадского, 86, стр.5

Арнаутков Владимир Сергеевич — руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований ОАО «Валента Фарм»

Глобенко Александр Александрович — менеджер проектов клинических исследований и контроля качества ОАО «Валента Фарм»

119530 г. Москва, ул. Генерала Дорохова д. 18, с. 2

В годы пандемии гриппа заболеваемость ОРВИ у детей 0–14 лет возрастает почти до 100% (например, при пандемии гриппа H1N1 в 2009 г. заболеваемость детей составила 97 679 на 100 000 населения). Из года в год, несмотря на развитие вакцинации, тенденции к снижению заболеваемости не наблюдаются. Таким образом, ОРВИ, как и раньше, занимает ведущее место в структуре инфекционной заболеваемости у детей.

Аналогичная эпидемиологическая ситуация наблюдается и в отношении гриппозной инфекции: распространенность гриппа среди детей в 2008 г. составила на 100 000 населения 503,1, в 2009 г. (год пандемии) — 1144,7 и в 2010 г. — 41,19, что превосходило этот показатель для популяции взрослых — 224,9; 416,8 и 19,28 на 100 000 населения соответственно (рис. 1). При этом в 2013 г. всего случаев ОРВИ было зарегистрировано 21 276,4 на 10 000 населения, из которых у детей до 14 лет — 91 452,1 [1–3].

Среди вирусных инфекций грипп и ОРВИ являются самыми распространенными как в РФ, так и во всем мире. Несмотря на то что указанные инфек-

ции поражают все категории населения, существуют группы риска, в которые входят лица с ослабленным иммунитетом: это пожилые люди и дети.

По данным ВОЗ, ежегодно гриппом болевают каждый третий–пятый ребенок и только каждый пятый–десятый взрослый [4]. ОРВИ являются наиболее распространенными заболеваниями человека и одной из основных причин госпитализаций — до 33% всех госпитализаций детей от 0 до 17 лет. При этом смертность от осложнений гриппа и ОРВИ составляет 7% в общей структуре смертности детей в стационарах [5].

Следует отметить также, что, несмотря на то что вторая важная группа риска — пожилые люди — в среднем болеют на 2–3 дня дольше, у детей грипп и ОРВИ протекают тяжелее, могут иметь более серьезные последствия, поскольку чаще, чем у взрослых, вызывают осложнения и сопровождаются более выраженным интоксикационным синдромом [6]. Основные симптомы интоксикационного синдрома: головная боль, утомляемость, тошнота, отсутствие аппетита и общая слабость затрудняют повседневную образовательную активность ребенка и препятствуют социализации, особенно у младших школьников.

Таким образом, очевидно, что проблема эффективной противовирусной терапии в отношении гриппа и ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста сохраняет свою актуальность. Несмотря на то что в течение последних лет предложен ряд препаратов для этой цели, многие из них не исследованы в популяции детей от 7 до 12 лет. В этой связи для педиатров особый интерес представляют исследования препаратов, оказывающих положительное терапевтическое воздействие на течение вирусной инфекции, исследования, в которых подтверждена эффективность и оценена безопасность применения в детских возрастных группах.

Ингавирин® успешно применяется в терапии гриппа и ОРВИ у взрослых с 2008 г. в РФ [7]. Эффективность Ингавирина® в суточной дозировке 60 мг подтверждена в популяции подростков от 13 до 17 лет в ходе клинического исследования III фазы [8].

Результаты оценки безопасности применения Ингавирина® в этой возрастной группе подтвердили благоприятный профиль безопасности препарата и определили возможность для его дальнейшего исследования в младшей возрастной группе от 7 до 12 лет.

Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) — низкомолекулярный псевдопептид. В доклинических и клинических исследованиях показана эффективность препарата Ингавирин® в отношении вирусов гриппа типа А (А(H1N1)), в том числе «свиного» А(H1N1)pdm09, А(H3N2), А(H5N1) и типа В, аденовируса, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса; в доклинических исследованиях — коронавируса, метапневмовируса, энтеровирусов, в том числе вируса Коксаки и риновируса.

Препарат Ингавирин® способствует ускоренной элиминации вирусов, снижению продолжительности болезни и уменьшению риска развития осложнений.

Механизм действия реализуется на уровне инфицированных клеток за счет стимуляции факторов врожденного иммунитета. В экспериментальных исследованиях показано, что Ингавирин® повышает экспрессию рецептора интерферона первого типа IFNAR на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток. Увеличение плотности интерфероновых рецепторов приводит к повышению чувствительности клеток к сигналам эндогенного интерферона. Процесс сопровождается активацией белка-трансммиттера STAT1, передающего сигнал в ядро клетки для индукции противовирусных генов. Показано, что в условиях инфекции препарат стимулирует выработку антивирусного белка МхА, угнетающего внутриклеточный транспорт рибонуклеопротеидов различных вирусов.

Противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (TNF-α), интерлейкинов (IL-1β и IL-6) и снижением активности миелопероксидазы.

Проведенные экспериментальные токсикологические исследования свидетельствуют о низком уровне токсичности и высоком профиле безопасности препарата.

По параметрам острой токсичности препарат Ингавирин® относится к IV классу токсичности — «Малотоксичные вещества» (при определении LD₅₀ в экспериментах по острой токсичности летальные дозы препарата определить не удалось).

Препарат не обладает мутагенными, иммунотоксическими, алергизирующими и канцерогенными свойствами, не оказывает местнораздражающего действия. Ингавирин® не влияет на репродуктивную функцию, не оказывает эмбриотоксического и тератогенного эффектов [9].

Как и в предшествующих исследованиях, основным критерием эффективности являлось время до нормализации температуры, а среди вторичных критериев особое внимание уделялось динамике течения интоксикационного синдрома [10]. Общие результаты данного исследования впервые опубликованы в сентябрьском номере журнала «Участковый педиатр» 2015 г. Настоящая публикация посвящена углубленному анализу влияния Ингавирина® на динамику течения интоксикационного синдрома у детей в исследуемой возрастной группе.

Общая информация по исследованию

Исследование проводилось в эпидемиологический по ОРВИ период, осенью и зимой 2014 г. Все процедуры осуществлялись в соответствии с действующей версией «Хельсинкской декларации» (в редакции 2013 г.)

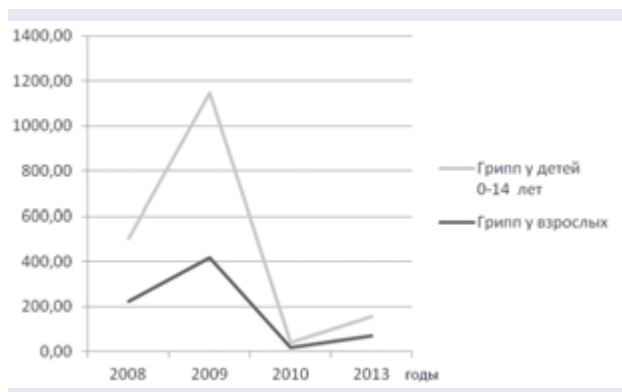


Рис. 1. Заболеваемость гриппом детей 0–14 лет и взрослых (2008–2013).

и действующим законодательством Российской Федерации [12]; полномочные представители детей, включаемых в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем. В исследование были включены 310 детей обоих полов.

У всех участников исследования был клинически диагностирован грипп или ОРВИ неосложненного течения. В ходе исследования осуществлялся физикальный осмотр, оценка симптомов заболевания и наличия осложнений гриппа/ОРВИ, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Учитывая высокую скорость развития этих заболеваний, в исследование включались только те пациенты, у которых не прошло 36 ч с момента появления первых симптомов. У всех участников исследования были зафиксированы те или иные проявления интоксикационного (головная боль, озноб, слабость, ломота, боль в глазных яблоках, тошнота), лихорадочного (температура тела от 37,5° С и выше) и катарального (боль в горле, ринит, фарингит, ларингит, кашель) синдромов, согласно критериям включения.

После подписания информированного согласия и проведения процедур скрининга отвечающие критериям включения/невключения (не включались пациенты с осложненным течением ОРВИ/гриппа, а также с клинически значимой сопутствующей патологией) пациенты были рандомизированы в две группы: группа 1, получавших Ингавирин® (капсулы, 30 мг по 2 капсулы однократно в сутки) и группа 2, получавших плацебо (по 2 капсулы 1 раз в день). В ходе исследования могли также назначаться разрешенные протоколом исследования сопутствующие препараты, в том числе парацетамол и его содержащие лекарственные комбинации (исключительно при повышении температуры тела выше 38,5°С), «потогонные» напитки из настоев или отваров лечебных трав, а также местная терапия респираторного тракта, не содержащая гормональных, противовирусных и антибактериальных средств.

Участники исследования принимали препарат Ингавирин® (60 мг в сутки) или плацебо в течение 5 дней включительно. Первичный критерий эффек-

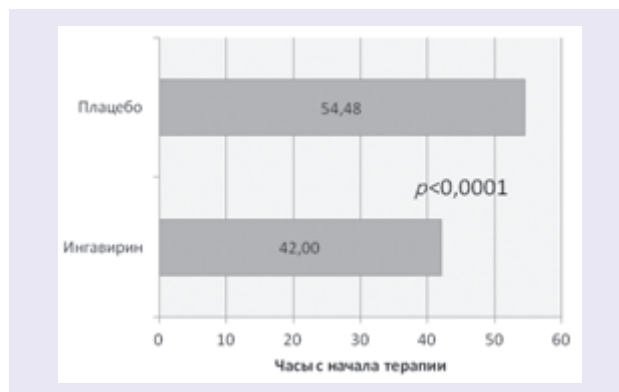


Рис. 2. Оценка сроков нормализации температуры тела от момента начала лечения для всей популяции исследования.

тивности: сроки нормализации температуры от момента начала лечения, измеряемые в часах (под нормализацией понимали установление температуры тела ниже 37°С без подъема выше данных значений в последующий период в течение 21 дня).

Вторичные критерии эффективности включали сроки исчезновения проявлений интоксикационного и катарального синдромов, а также оценку доли пациентов с нормализацией температуры тела к 1 – 5-му дню от начала терапии.

Оценивалась также доля пациентов с осложнениями гриппа/ОРВИ, развившимися за период с 1-го по 6-й и с 1-го по 21-й дни от начала приема исследуемого препарата, и сроки развития осложнений гриппа/ОРВИ.

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов на всех визитах на основании учета возникновения нежелательных явлений, параметров общего, биохимического анализов крови, мочи и физикального осмотра.

Результаты и обсуждение

Из 310 пациентов, включенных в исследование, 3 пациента были исключены из исследования в соответствии с критериями исключения и 307 завершили все визиты согласно протоколу исследования. Далее, на этапе анализа эффективности было установлено, что из 307 пациентов 3 пациента нарушили режим приема исследуемого препарата, что потребовало исключения этих пациентов из анализа. Таким образом, 304 из 310 пациентов получили терапию в полном объеме: 153 пациента в группе Ингавирин® и 151 пациент в группе плацебо.

Безопасность терапии была оценена у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (так называемая ИТТ-популяция), 310 человек.

Главной целью назначения противовирусных препаратов при ОРВИ/гриппе является достижение более быстрой динамики исчезновения симптомов заболевания и предотвращение развития осложнений. Для оценки эффективности был использован метод Каплана–Мейера и логранговый критерий значимо-



Ингавирин®

лечение гриппа и ОРВИ

для детей с 7 лет

СИМПТОМЫ ГРИППА И ОРВИ



температура



катаральный
синдром



интоксикационный
синдром

НОРМАЛИЗАЦИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ¹

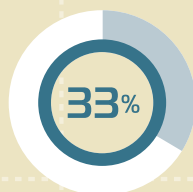
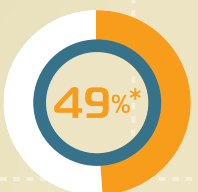
Доля пациентов

Ингавирин®

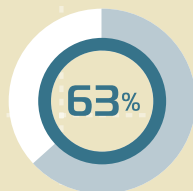
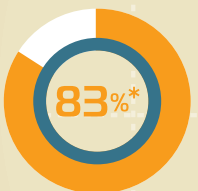
плацебо



2-е
сутки
лечения

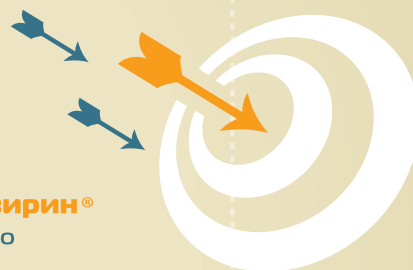


3-и
сутки
лечения



*p<0,001

ИНТОКСИКАЦИЯ ИСЧЕЗАЕТ¹ НА 9,6 ЧАСА БЫСТРЕЕ*



■ Ингавирин®
■ плацебо

*p<0,05

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНЫ БЕЗОПАСНОСТЬ И ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ¹,³

НЕ ЗАФИКСИРОВАНЫ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ¹

УДОБНАЯ СХЕМА ПРИЕМА¹,⁴



1 КАПСУЛА
в день

ПН

ВТ

СР

ЧТ

ПТ

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ²

- действует только на пораженные вирусом клетки
- восстанавливает активность интерфероновых рецепторов
- активирует антивирусный статус клетки

Список литературы:
1. Отчет по клиническому исследованию: «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы 30 мг; в суточной дозе 60 мг для лечения ОРВИ у детей в возрасте 7-12 лет», (2014 г.).
2. Egorov A. et al. A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells and enhances viral clearance in ferrets // Options for the Control of Influenza (VII), Cape Town, South Africa 5-10 September 2013. Abstracts. – 2013. – O. 916. – P. 612
3. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С., Щелканов М.Ю., Оспельникова Т.П. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. // Справочник практического врача. 2010. – № 9. – С. 1-6.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ингавирин® ЛП 002968 от 23.04.15

Предназначено для медицинских и фармацевтических работников



ОАО «Валента Фарм» 141101, г. Щелково,
Московская область, ул. Фабричная, д. 2
Тел.: (495) 933-48-62 Факс: (495) 933-48-63
Московский офис: 119530, Россия, Москва,
ул. Генерала Дорохова, д.18, корп. 2
Тел.: (495) 933-60-80 Факс: (495) 933-60-81

сти различий между двумя терапевтическими группами. Использование данных критериев позволило сравнить динамику регрессии симптомов ОРВИ между исследуемыми группами [10].

Как уже было опубликовано, сроки нормализации температуры в группе Ингавирин® были статистически значимо меньше, чем в группе плацебо: $42,00 \pm 1,98$ и $54,48 \pm 2,44$ ч соответственно. В среднем в группе Ингавирин® нормализация температуры тела наступала на 12,48 ч быстрее, чем в группе плацебо. Статистически достоверная разница в числе пациентов с нормализацией температуры тела наблюдалась уже с первых суток после начала лечения (рис. 2, 3).

Углубленный анализ динамики симптомов интоксикационного синдрома продемонстрировал статистически достоверное ускорение исчезновения симптомов интоксикации в группе Ингавирин®. В среднем интоксикационный синдром в группе Ингавирин® купировался полностью на 9,6 ч быстрее, чем в группе плацебо (доли пациентов с исчезновением данного синдрома представлены на рис. 4).

В фокусе внимания находились ведущие симптомы интоксикационного синдрома: общая слабость, снижение аппетита и нарушение ночного сна. Динамика каждого из симптомов была проанализирована отдельно. Для каждого из симптомов были установлены достоверные различия в пользу Ингавирина® ($p < 0,05$).

В частности, динамика симптома общей слабости достоверно различалась на 3, 4 и 6-й дни исследования, при этом максимальные различия (11,9%) установлены на 3-й и 4-й дни и небольшое различие (5,5%) — на 6-й день течения инфекции соответственно.

Динамика симптома снижения аппетита продемонстрировала значимые различия на 3-й и 6-й дни. При этом максимальное различие (12,9%), как и в случае с симптомом общей слабости, было установлено на 3-й день исследования и минимальное (7,4%) — на 6-й день соответственно.

Динамика симптома нарушения ночного сна продемонстрировала статистически достоверное различие между группами на 3-й день исследования и составила 6,2% в пользу Ингавирина®.

Анализ динамики катарального синдрома показал, что в группе детей, получавших Ингавирин®, его проявления исчезали в среднем на 7,2 ч быстрее, чем в группе плацебо.

Таким образом, мы видим, что наряду с эффективностью в отношении нормализации

температуры, применение Ингавирина® способствует исчезновению интоксикационного и катарального синдромов на 3-й день терапии.

Совокупное сочетание описанных эффектов позволяет сделать вывод об очевидном превосходстве Ингавирина® над плацебо в отношении исследованных параметров эффективности и рекомендовать Ингавирин® для лечения гриппа и ОРВИ в возрастной группе от 7 до 12 лет.

Исследование безопасности показало, что частота развития нежелательных явлений и частоты отклонений от норм показателей клинического и биохимического анализов крови и общего анализа мочи между терапевтическими группами статистически значимо не различались.

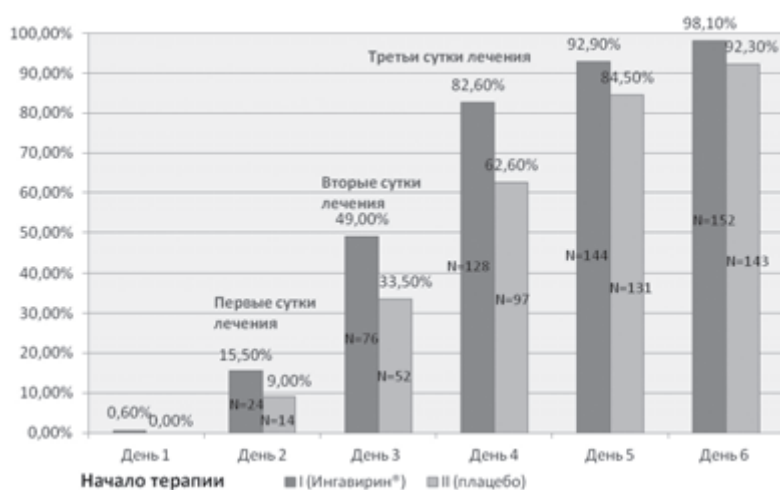


Рис. 3. Доля пациентов с исчезновением синдрома интоксикации в динамике. Статистическая значимость различий в динамике исчезновения симптомов интоксикации рассчитана с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия статистически значимы, $p=0,005$.

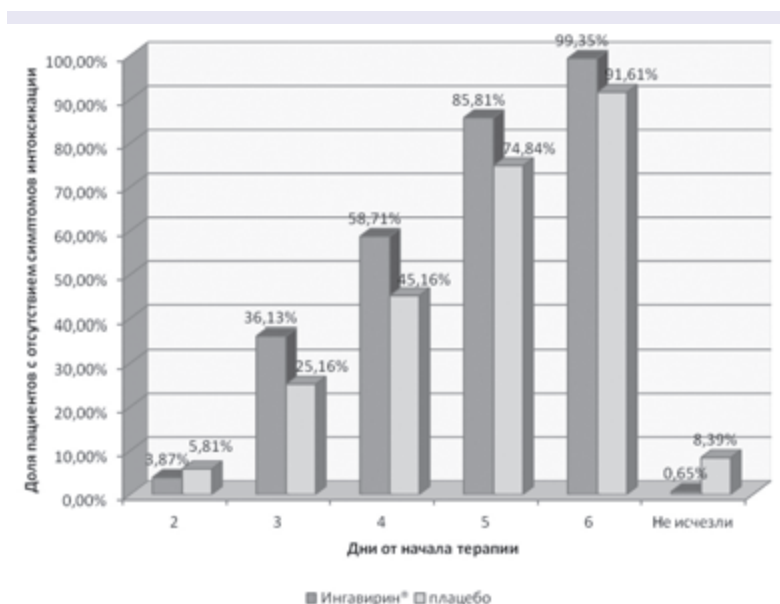


Рис. 4. Доля пациентов с нормализацией температуры тела по дням терапии.

При этом из 9 случаев осложнений, зафиксированных в ходе данного исследования, только одно (острый бронхит) наблюдалось в группе пациентов, принимавших Ингавирин®, и 8 (1 — многоочаговая пневмония, 2 — ангина, 2 — синусит и 3 — острый бронхит) — в группе плацебо.

Оценка безопасности применения Ингавирина® у детей от 7 до 12 лет вносит дополнительный вклад в обширный клинический опыт применения данного лекарственного средства в целом и позволяет сделать вывод о безопасности его применения в исследованной возрастной группе [11].

Заключение и выводы

Двойное слепое многоцентровое рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы показало, что Ингавирин® (капсулы, 30 мг) в суточной дозе 60 мг однократно имеет значительно большую эффективность при лечении гриппа и ОРВИ у пациентов младшего и среднего школьного возраста, чем плацебо.

Наряду с очевидным превосходством Ингавирина® над плацебо в отношении купирования

лихорадочного синдрома установлена положительная взаимосвязь между применением Ингавирина® и купированием интоксикационного и катарального синдромов, что обосновывает его применение для достижения главных лечебных целей в терапии гриппа и ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста.

Ингавирин® также значительно снижает риск возникновения бактериальных осложнений ОРВИ/гриппа, требующих назначения антибиотикотерапии, что важно для клинического применения у детей.

Систематическая оценка безопасности применения Ингавирина® в данном клиническом исследовании подтвердила данные о безопасности в других возрастных группах, что позволяет сделать следующие выводы:

1-й вывод. Ингавирин® имеет предсказуемый и благоприятный профиль безопасности вне зависимости от возрастной группы пациентов;

2-й вывод. Препарат показан в исследованной дозировке 60 мг в сутки однократно для лечения гриппа и ОРВИ в группе детей от 7 до 12 лет.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2009. Детские инфекции 2010; 1: 3. (Data on infectious and parasitic diseases for January–December, 2009. Detskie infektsii 2010; 1: 3.)
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2010. Детские инфекции 2011; 2: 3. (Data on infectious and parasitic diseases for January–December, 2010. Detskie infektsii 2011; 2: 3.)
3. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2014. Роспотребнадзор. <http://www.rospotrebnadzor.ru> (Data on infectious and parasitic diseases for January–December, 2014. Rospotrebnadzor. <http://www.rospotrebnadzor.ru>)
4. Отчет ВОЗ по гриппу за март 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> (The report of WHO on flu for March, 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>)
5. Харламова Ф.С. Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений. Лечащий врач 2007; 1: 23–28. (Kharlamova F.S. Flu at children: treatment and prevention of complications. Lechashhij vrach 2007; 1: 23–28.)
6. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М: ГЭОТАР-МЕД 2002; 824. (Uchajkin V.F. The guide to infectious diseases at children. Moscow: GEOTAR-MED 2002; 824.)
7. Государственный реестр лекарственных средств, ЛСР-006330/08 от 07.08.2008; <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (State register of medicines, LSR-006330/08, 07.08.2008; <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>)
8. Отчет по проведенному исследованию «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы 30 мг, для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 13–17 лет». М, 2013; 122. (The report on the conducted research «Double blind randomized placebo – controlled multicenter research on an assessment of clinical efficiency and safety of a preparation Ingavirin®, capsules 30 mg, for treatment of flu and other SARS at children at the age of 13–17 years». Moscow, 2013; 122.)
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Ингавирин®; <http://www.slovari.yandex.ru> Регистр лекарственных средств России. (Instruction on medical application of a preparation Ingavirin®; <http://www.slovari.yandex.ru> Регистр лекарственных средств России.)
10. Отчет по проведенному исследованию «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы 30 мг, для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет». М, 2015; 144. (The report on the conducted research «Double blind randomized placebo – controlled multicenter research on an assessment of clinical efficiency and safety of a preparation Ingavirin®, capsules 30 mg, for treatment of flu and other SARS at children at the age of 7–12 years». Moscow, 2015; 144.)
11. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005; <http://www.medtran.ru/rus/trials/gost/52379-2005.htm> (National Russian Federation standard “Good clinical practice” GOST P52379-2005; <http://www.medtran.ru/rus/trials/gost/52379-2005.htm>)

Поступила 12.09.15

Памяти профессора В.П. Ситниковой

Медицинская общественность Воронежской области, детские нефрологи России с глубоким пригорбьем извещают, что 27 марта 2016 года ушла из жизни профессор кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России Ситникова Валентина Пантелеевна

Ситникова В.П. в 1953 г. окончила 2-й Московский Государственный медицинский институт с отличием. В 1957 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Значение электрокардиологического метода исследования для диагностики врожденных пороков сердца у детей». С 1957 по 1959 гг. работала ассистентом кафедры госпитальной педиатрии Воронежского государственного медицинского института им. Н.Н. Бурденко, с 1959 по 2002 гг. заведовала этой кафедрой, а в последнее время работала в должности профессора кафедры. В 1975 г. Валентина Пантелеевна защитила докторскую диссертацию на тему «Течение и исход гломерулонефрита у детей», являлась автором более 350 научных работ, соавтор монографий и учебно-методических пособий, посвященных заболеваниям почек у детей.

В течение многих десятков лет на кафедре госпитальной педиатрии под ее руководством успешно развивалось научное направление по обследованию и лечению детей с заболеваниями почек, создан нефрологический центр на базе Воронежской Областной детской клинической больницы № 1.

Профессор В.П. Ситникова – заслуженный врач России, награждена орденом «Трудового Красного Знамени», медалью «За доблестный труд», грамотами Министерства Здравоохранения СССР, Министерства Здравоохранения России, областной и городской администрации г. Воронежа, Союза женщин России, Воронежской областной детской клинической больницы №1, Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко. Имела звание «Почетный



профессор ВГМА им. Н.Н.Бурденко». Лауреат премии «Женщина» в номинации «Общественное признание». Валентина Пантелеевна являлась членом Международной ассоциации детских нефрологов, членом президиума Творческого объединения детских нефрологов России, членом правления женсовета г. Воронежа. Входя в состав членов Диссертационного совета Д208.009.02 при ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, она активно принимала участие в его работе. Руководила выполнением 28 диссертаций, включая 3 докторские, которые успешно защищены и утверждены Высшей аттестационной комиссией РФ.

Валентина Пантелеевна Ситникова останется в наших сердцах как светлый человек, прекрасный учитель, ученый международного уровня, высокопрофессиональный педиатр.

*Коллеги, соратники и ученики
выражают искренние соболезнования
родным и близким Валентины Пантелеевны.*



IX РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ **Мать и Дитя**

СОЧИ
Pullman Конференц-центр
28–30 июня, 2016



Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов

Основная тема: инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии

Основные научные направления, планируемые для рассмотрения на Форуме:

- Демография и репродуктивное здоровье женщин: проблемы и перспективы.
- Модернизация здравоохранения. Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности.
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии с позиций молекулярной и клеточной биологии.
- Неотложные состояния в акушерстве: стратегия и тактика в современных условиях.
- Инфекция и репродукция.
- Невынашивание беременности и преждевременные роды: комплексный подход к решению проблемы.
- Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема.
- Оперативная гинекология: новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы.
- Гинекологическая эндокринология: дискуссионные вопросы.
- Бесплодие в браке: новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий.
- Клинический аудит в неонатологии.
- Дискуссионные вопросы энтерального и парентерального питания новорожденных.
- Инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных.
- Интенсивная терапия у новорожденных. Что нового?

**Заявки на доклады
принимаются
до 1 апреля**

На Форуме будет представлена выставочная экспозиция, где можно будет ознакомиться с современными медицинскими препаратами и оборудованием для акушерско-гинекологических учреждений.

Организаторы:

- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Министерство здравоохранения Краснодарского края
- ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Более подробная информация на сайтах: mother-child.ru, ncagip.ru и mediexpo.ru



XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ

Мать и Дитя

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

**27–30
СЕНТЯБРЯ
2016**



Руководитель Форума
академик РАН
Г.Т. Сухих

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



В РАМКАХ ФОРУМА:

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

Всероссийский научно-образовательный конгресс

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ VI Научно-практическая конференция

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2016

XVIII Международная специализированная выставка
оборудования, лекарственных препаратов
по акушерству, гинекологии и неонатологии

+ ПРЕКУРСЫ (Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru)

Заявки на доклады принимаются до 1 июля

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ

- Модернизация здравоохранения: основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности:
 - › роль перинатальных центров в повышении доступности, эффективности и качества помощи женщинам и детям;
 - › перинатальные потери – профилактика и аудит;
 - › управление качеством организации медицинской помощи.
- Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.
- Демография и репродуктивное здоровье женщин:
 - › планирование семьи;
 - › репродуктивное поведение молодежи;
 - › контрацепция в современных условиях.
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии на основе достижений молекулярной и клеточной биологии:
 - › современные молекулярно-генетические предикторы основных заболеваний новорожденных.
- Неотложные состояния в акушерстве:
 - › тромбозоэмболические осложнения, диагностика и лечение;
 - › лечебная тактика при вращении плаценты.
- Инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии:
 - › инфекции, передаваемые половым путем;
 - › акушерский сепсис – актуальность, особенности диагностики и клиники;
 - › профилактика преждевременных родов у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями;
 - › антибиотики и антибиотикорезистентность основных бактериальных возбудителей в акушерстве, гинекологии и неонатологии.
- Невынашивание беременности и преждевременные роды:
 - › инфекция как причина невынашивания беременности;
 - › аутоиммунные причины невынашивания беременности;
 - › синдром задержки развития плода.
- Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема:
 - › новые данные о патогенезе преэклампсии;
 - › полиорганная недостаточность при преэклампсии и эклампсии;
 - › лечение преэклампсии.
- Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии и педиатрии: инфекции, питание, диагностика основных заболеваний:
 - › орфанные заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
 - › обменные заболевания новорожденных;
 - › иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
 - › клинический аудит в неонатологии.
- Неонатальная хирургия:
 - › современные подходы к эндоскопическому оперативному лечению;
 - › неонатальная анестезиология, новые подходы и современная тактика.
- Перинатальный консилиум.
- Выхаживание детей с экстремальной, очень низкой и запредельной массой тела при рождении.
- Детская гинекология: нерешенные вопросы.
- Оперативная гинекология:
 - › новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы;
 - › альтернативные методы лечения трубной беременности.
- Гинекологическая эндокринология:
 - › гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы;
 - › профилактика синдрома поликистозных яичников;
 - › возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
- Онкогинекология.
- Патология молочных желез.
- Бесплодие в браке:
 - › новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
 - › сохранение мужского репродуктивного здоровья.

Контактная информация:

Участие в научной программе:
Игорь Иванович Баранов
e-mail: i_baranov@oparina4.ru
тел.: +7 (495) 438-94-92
тел.: +7 (495) 438-77-44

Регистрация делегатов:
Мария Сизова
e-mail: reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Участие компаний:
Князева Анастасия
e-mail: knyazeva@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
моб.: +7 (903) 718-41-83

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов:
Светлана Марканова
e-mail: hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 120)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Менеджер проекта:
Ранская Светлана
e-mail: svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Департамент здравоохранения города Москвы
Кафедра детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
Кафедра педиатрии медицинского факультета РУДН
Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Кафедра факультетской педиатрии № 2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

приглашают Вас принять участие
в IX Всероссийской научно-практической конференции

«ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Председатели
Мазанкова Л.Н., Прødeус А.П.

Горбунов С.Г., Дегтярева Е.А., Зыков В.П., Карасева О.В., Корсунский А.А.,
Овсянников Д.Ю., Соколов Ю.Ю., Сологуб Э.А., Строкова Т.В., Харитоновa Л.А.,
Чеботарева Т.А., Чебуркин А.А., Черникова Е.А., Школьникова М.А.

В рамках Конференции Вы сможете получить современную информацию о соматических заболеваниях, ассоциированных с инфекциями, обсудить вопросы, касающиеся их диагностики, лечения и профилактики с ведущими специалистами в области пульмонологии, кардиологии, аллергологии, иммунологии, неврологии, гастроэнтерологии, паразитологии, инфекционной патологии. Акцент в Программе конференции сделан на клинический разбор «трудных» больных, разработке практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и терапии инфекционно-ассоциированной патологии.

На Выставке будут представлены лекарственные препараты, приборы и материалы для функциональной и лабораторной диагностики заболеваний различного генеза.

Конференция проводится с целью ознакомления врачей разной специальности с ролью инфекций в формировании различных нозологических форм заболеваний у детей и интеграции этих знаний в неинфекционную патологию.

Для участия в конференции приглашаются врачи общей практики, педиатры, инфекционисты, кардиологи, хирурги, нефрологи, неврологи, аллергологи-иммунологи, гастроэнтерологи стационаров, поликлиник, ЛПУ.

ВРЕМЯ
ПРОВЕДЕНИЯ
18-19 МАЯ
2016 ГОДА



МЕСТО
ПРОВЕДЕНИЯ
ДОМ УЧЁНЫХ
МОСКВА, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА,
Д. 16

Герпенокс®

для местного применения by R.O.C.S.®

гель стоматологический



Товар сертифицирован. На правах рекламы

- Устраняет ощущение боли, жжение, зуд, отёк и воспаление*
- Повышает местный иммунитет
- Ускоряет заживление и предотвращает появление трещин и шрамов*
- Предупреждает развитие герпетических высыпаний

ЭФФЕКТ ЗАМЕТЕН ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПРИМЕНЕНИЯ!

ОРИГИНАЛЬНОЕ ЗАПАТЕНТОВАННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ И МИКРОТРАВМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ И КОЖИ ВОКРУГ НИХ (СТОМАТИТ, ГИНГИВИТ, ПАРОДОНТИТ, ГИНГИВОСТОМАТИТ, КАНДИДОЗ, АФТОЗ, ХЕЙЛИТ, «ПРОСТУДА НА ГУБАХ» И ДР.), В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА

* Клинические исследования Сарап Л.Р.

www.herpenox.ru

СТОП ГЕРПЕС, СТОМАТИТ, ПАРОДОНТИТ, АФТОЗ и др.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
присылаемых в редакцию журнала
«Российский вестник перинатологии и педиатрии»**

Направляя статьи в редакцию, необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя; к статьям, выполненным по личной инициативе автора, должно прилагаться письмо с просьбой о публикации. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной. Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.
2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, с полуторным интервалом, шрифтом 14 pt. В редакцию необходимо присылать первые 2 экземпляра (**обязательно электронную версию текста прислать по электронной почте одним файлом**).
3. В начале статьи помещается ее название, затем инициалы и фамилии авторов, название учреждения, в котором она выполнена на русском и английском языке.
4. Статья должна содержать все подписи авторов. Обязательно нужно указать фамилии, имена, отчества всех авторов, адреса (с почтовым индексом), адреса электронной почты и телефон, ученые степени и занимаемые должности авторов. Кроме того, необходимо указать официальные адреса учреждений, в котором выполнена работа.
5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц текста, объем обзорных статей и лекций может быть увеличен до 20 страниц, включая список литературы.
6. К статье необходимо приложить подробное **резюме**, в начале которого следует полностью повторить фамилии авторов и название статьи. Резюме должно быть информативным, содержательным, компактным (объемом от до слов). Оно должно включать следующие аспекты содержания статьи:
 - предмет, тему, цель работы;
 - метод или методологию проведения работы;
 - результаты работы;
 - область применения результатов;
 - выводы.
 В конце резюме размещаются 3–5 ключевых слов. Желательно прислать также английскую версию резюме с ключевыми словами.
7. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.
8. Цитаты, приводимые в статье, должны быть выверены и завизированы на полях; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.
9. Сокращения слов не допускается, кроме общепринятых химических и математических символов, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.
10. Специальные термины следует приводить в русской транскрипции. Химические формулы, дозы визируются автором на полях.
11. **Таблицы** должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки должны точно соответствовать содержанию боковика и граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте, где необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер. Таблицы и текст не должны дублировать друг друга.
12. **Количество иллюстраций** (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) не должны превышать 6 шт. и быть безусловно необходимыми. Фотографии необходимо присылать контрастными, рисунки — четкими. На обороте каждой иллюстрации ставятся номер рисунка, фамилия автора и пометка «верх» и «низ». Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями.
13. **Подписи к иллюстрациям** даются на отдельном листе с указанием номера рисунка и к какой странице рукописи каждый из них относится; в тексте необходимо указать место рисунка. В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Обязательно следует указать ссылку на источник, если данный рисунок заимствован.

14. **Список литературы** должен быть напечатан через 2 интервала, на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте в квадратных скобках - [1,2], по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. Количество литературных источников в обзоре не должно превышать 60.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных - «et al.». При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru>

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерированном варианте.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

1. Chien Y.H., Lee N.C., Thurberg B.L. et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009; 124: 6: e1116—1125.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Колотий А.Д. и др. Субтеломерная делеция у пробанда с врожденными пороками развития и умственной отсталостью. *Цитология и генетика* 2000; 34: 6: 72—74.
2. (Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D. et al. 16q subtelomeric deletion in proband with congenital malformations and mental retardation. *Cytology and Genetics* 2000; 34: 6: 72—74.)

Цитирование книги:

1. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.А., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М: Практика, 1996; 410. (Kozlova S.I., Demikova N.S., Semanova E.A., Blinnikova O.E. Hereditary syndromes and medical genetic counseling. Moscow: Praktika, 1996; 410.)
2. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Под ред. Р. Паттерсон, Л. Грэммер, П. Глинбергер. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000; 733. (Allergic diseases: Diagnosis and treatment. Editors R. Patterson, L. Grammer, P. Glinberger. Moscow: GEOTAR Meditsina, 2000; 733.)

Цитирование главы в книге:

1. Rose B.D. Clinical use of diuretics. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York, 1994. P. 418 — 446.

Цитирование главы русскоязычной книги:

1. Кунцевич Г.И., Белолопотко Е.А. Цветное доплеровское картирование и импульсная доплерография абдоминальных сосудов. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Ю.М. Никитина и А.И. Труханова. М.: Медицина, 1998; 297—329. (Kuntsevich G.I., Belolapotko E.A. Color and pulsed Doppler imaging of abdominal vessels. Editors Yu.M. Nikitin and A.I. Trukhanov. Moscow: Meditsina, 1998; 297—329.)

Цитирование Web-ссылки:

1. <http://www.mitomap.org/>
2. Scaglia F. Long-Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency. <http://emedicine.medscape.com/article/945857-overview>

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Не следует присылать в редакцию статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал. В исключительных случаях воспроизведение опубликованной статьи возможно только с разрешения соответствующего издания.

***Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами,
возвращаются авторам без рассмотрения.***

Статьи следует направлять по адресу:

125412 Москва, ул. Талдомская, дом 2,
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии.
Редакция журнала «Российский вестник
перинатологии и педиатрии»
Тел. (495) 483-9549,
e-mail: redakciya@pedklin.ru