

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 63

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2.2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Царегородцев Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., советник ректора ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Дагестан, г. Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Длин Владимир Викторович, д.м.н., проф., исполняющий обязанности директора ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., руководитель НИЛ общей патологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Научный редактор

Николаева Екатерина Александровна, д.м.н., руководитель отдела клинической генетики ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Асманов А.М. к.м.н., г. Москва, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балыкова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белюсова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Виноградов А.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Дементьева Г.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Запруднов А.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Малявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитоновна Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьникова М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия
Вялькова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гусев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Игнатова М.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, Россия
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия
Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Огородова Л.М. д.м.н., проф., г. Томск, Россия
Переновская П.И. проф., Болгария
Сукало А.В. д.м.н., проф., Минск, Белоруссия
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

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

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065
для индивидуальных подписчиков
Индекс 73066
для предприятий и организаций

Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516
для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519
для предприятий и организаций

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.
Тираж 5000 экз. Заказ № 205
Отпечатано в типографии:
ООО «СОФИТ»
115516, г. Москва,
Кавказский бульвар, д. 57



ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 63

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

2.2018

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, Google Scholar and EBSCO

DOI: 10.21508

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 «ian Association of Pediatric Centers»

ISSN 1027-4065 (print)
ISSN 2500-2228 (online)

«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

Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.

At a reprint of materials the reference to the journal is required

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

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

«Rospechat» catalogue:

Index 73065 is for individual subscribers

Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers

Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 205

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Aleksander D. Tsaregorodtsev, MD, PhD, Prof., Advisor to the Rector, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation and the Republic of Dagestan, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Acting Director, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, Moscow.

Executive Secretary

Vladimir S. Sukhorukov, MD, PhD, Prof., Head, Research Laboratory of General Pathology, 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.

Science Editor

Ekaterina A. Nikolaeva, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Genetics, 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.

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia

Asmanov A.M., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia

Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Vinogradov A.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia

Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Dementyeva G.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zaprudnov A.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Kobrinsky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia

Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia

Vyalikova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia

Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan

Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia

Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia

Ignatova M.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia

Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia

Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark

Ogorodova L.M., MD, PhD, Prof., Tomsk, Russia

Perenovska P.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria

Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus

Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia

Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia

Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden

Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland

Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

ЮБИЛЕИ

- А.А. Вялкова (к 70-летию со дня рождения)
Г.М. Летифов (к 70-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ

- Леонтьева И.В.
Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Лупан И.Н.
Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря — ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей
- Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г.
Сенсибилизация к аллергенам домашних животных
- Иванова И.И., Гнусев С.Ф., Ильина А.А.
Клинические проявления нарушений клеточного энергообмена при соматических заболеваниях у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Байко С.В., Сукало А.В.
Состояние и перспективы заместительной почечной терапии у детей в Республике Беларусь
- Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н., Кушнарева М.В., Морозов С.Л.
Ренальные и экстраренальные факторы риска мочекаменной болезни у детей
- Макарова Т.П., Мельникова Ю.С.
Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей
- Грознова О.С., Черных Н.Ю., Тарасова А.А.
Диагностика систолической миокардиальной дисфункции: анализ деформации миокарда
- Ширина Т.В., Ершова И.Б., Гончарова Т.А., Яковенко Ю.О.
Выбор вскармливания детей первого года жизни, проживающих в условиях военных действий

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Яблонская М.И., Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Комарова О.Н., Бабаян М.Л., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И., Забродина А.Р.
Гликогенотип IXa — диагностика, особенности клинических проявлений и лечения
- Кулу Б., Санчакли О., Сакаллиоглу О.
Новая мутация с.2010_2010delG гена CLCN5 при заболевании Дента у 11-летнего мальчика, страдающего нефролитиазом и нефрокальцинозом
- Захарова И.Н., Майкова И.Д., Кузнецова О.А., Гончарова Л.В., Холодова И.Н., Зайденварг Г.Е., Дмитриева Ю.А., Борзакова С.Н., Радченко Е.В., Воробьева А.С.
Хлоридная диарея у ребенка 8 мес жизни

ANNIVERSARIES

- 5 Vyalkova A.A. (on the occasion of her 70th birthday)
6 Letifov G.M. (on the occasion of his 70th birthday)

LEADER

- 7 Leontyeva I.V.
Problems of modern diagnostics and treatment of dilated cardiomyopathy in children

LITERATURE REVIEWS

- 16 Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasyanova A.N., Mumladze E.B., Machneva E.B., Lupan I.N.
Protective factors of the urinary bladder mucous membrane — the key to new approaches of urinary tract infection therapy
- 22 Pampura A.N., Varlamov E.E., Konyukova N.G.
Sensitization to allergens of domestic animals
- 27 Ivanova I.I., Gnusayev S.F., Ilyina A.A.
Clinical manifestations of disorders of cellular energy metabolism in somatic diseases in children

ORIGINAL ARTICLES

- 34 Bayko S.V., Sukalo A.V.
Condition and perspective of renal replacement therapy (RRT) in children in the Republic of Belarus
- 42 Yuryeva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N., Kushnareva M.V., Morozov S.L.
Renal and extra-renal risk factors of urolithiasis in children
- 48 Makarova T.P., Melnikova Yu.S.
Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease
- 53 Groznova O.S., Chernykh N.Yu., Tarasova A.A.
Diagnosis of systolic myocardial dysfunction: analysis of myocardial deformity
- 58 Shirina T.V., Yershova I.B., Goncharova T.A., Yakovenko Yu.O.
Features of development of emotional-volitional functions of children depending on the type of feeding in terms of military conflict

CLINICAL CASES

- 64 Yablonskaya M.I., Nikolayeva E.A., Semyachkina A.N., Komarova O.N., Babayan M.L., Kharabadze M.N., Davydova Yu.I., Zbrodina A.R.
IXa glycogenosis — diagnosis, features of clinical manifestations and treatment
- 70 Kulu B., Sancakli O., Sakalliglu O.
A novel mutation c.2010_2010delG of CLCN5 gene associated with Dent disease-1 in an 11-year-old male with nephrolithiasis and nephrocalcinosis
- 73 Zakharova I.N., Maykova I.D., Kuznetsova O.A., Goncharova L.V., Kholodova I.N., Zaydenvarg G.E., Dmitriyeva Yu.A., Borzakova S.N., Radchenko E.V., Vorobyova A.S.
Chloride diarrhea in a child 8 months old

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Гайнц О.В.,
Васюнин А.В., Неведова Ж.В., Задорина-Хуторная Е.В.
Нарушения гидроионного обмена у детей и их коррекция

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Моргошия Т.Ш., Сыроеждин Н.А.
Вклад профессора Г.И. Турнера в детскую ортопедию
и клиническую хирургию (к 160-летию со дня рождения)

НЕКРОЛОГ

Памяти Розиновой Надежды Николаевны
Памяти учителя Хорунжего Генриха Васильевича

FOR HELP TO A PRACTICING PHYSICIAN

79 *Panasenko L.M., Kartseva T.V., Gaynts O.V., Vasyunin A.V.,
Nefedova Zh.V., Zadorina-Khutornaya E.V.*
Disorders of hydroionic metabolism in children and their
correction

HISTORY OF PEDIATRICS

85 *Morgoshiya T.Sh., Syroyezhin N.A.*
The contribution of professor G.I. Turner in pediatric ortho-
pedics and clinical surgery (160th anniversary of birth)

OBITUARY

90 In memoriam Rozinova N.N.
91 In memoriam teacher Khorunzhiy G.V.

А.А. Вялкова (к 70-летию со дня рождения)

21 февраля 2018 г. свой юбилей отметила Альбина Александровна Вялкова — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный работник здравоохранения г. Оренбурга, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, главный внештатный педиатр-нефролог Министерства здравоохранения Оренбургской области, руководитель МНОО «Ассоциация нефроурологов», член Европейского общества педиатров-нефрологов (ESPN) и Международной ассоциации педиатров-нефрологов (IPNA), президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России, вице-президент МНОО «Творческое объединение детских нефрологов России», руководитель комитета здравоохранения Федерального представителя Президента РФ в Оренбургской области, председатель комитета здравоохранения Общественной палаты Оренбургской области, член правления Научного общества нефрологов России, академик Российской академии естествознания.

Альбина Александровна — выпускница Оренбургского государственного медицинского института (1972 г.). В 1978 г. под руководством заслуженного врача РСФСР, д.м.н., проф. В.А. Архиреевой и академика РАН, заслуженного деятеля науки РСФСР, д.м.н., проф. О.В. Бухарина выполнила и защитила кандидатскую диссертацию на тему «Характеристика факторов естественной резистентности при пиелонефрите у детей». В 1989 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Роль факторов предрасположения в формировании и хронизации тубулоинтерстициального нефрита у детей».

Профессор А.А. Вялкова внесла большой вклад в организацию и развитие детской нефрологической службы, сформировала научную школу по нефрологии детского возраста, успешно развивая ее различные аспекты, в том числе касающиеся взаимосвязи с микробиологией, биохимией, морфологией, урологией, гигиеной и организацией здравоохранения, разрабатывая проблемы профилактической и превентивной нефрологии. Под руководством профессора А.А. Вялковой выполнены и защищены 4 докторские и 32 кандидатские диссертации. Широкий круг научных интересов А.А. Вялковой нашел отражение в более 850 научных публикациях, в том числе 18 монографиях, руководствах для врачей,



учебниках, методических рекомендациях Минздрава РФ, пособиях для врачей и др.

Профессор А.А. Вялкова — лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый, педагог», награждена почетной грамотой Президента РФ, благодарностью Президента РФ, удостоена звания «Заслуженный деятель науки и образования РАЕ» и «Основатель научной школы», награждена серебряной медалью имени В.И. Вернадского РАЕ, семикратный лауреат конкурсов в сфере науки в номинации «Ученый года» администрации Оренбургской области.

Лекции и клинические разборы, проводимые Альбиной Александровной, характеризуются научной новизной и содержательностью, стройностью изложения и четкими практическими рекомендациями, ораторским мастерством. Широта научного кругозора, богатый клинический опыт и педагогический талант являются главным в основе авторитета профессора А.А. Вялковой среди педиатров не только России, но и дальнего и ближнего зарубежья, ординаторов, аспирантов, студентов, родителей маленьких пациентов.

Сердечно поздравляем любимого и глубокоуважаемого Учителя с юбилеем! Искренне желаем крепкого здоровья, благополучия, дальнейших творческих успехов на благо детей России!

*Коллектив кафедры факультетской педиатрии
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, члены Оренбургского регионального
отделения Союза педиатров России, члены МНОО «Ассоциация нефроурологов»,
многочисленные ученики, врачи, аспиранты, ординаторы, студенты.
Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»
присоединяется к этим поздравлениям и желает профессору А.А. Вялковой,
творческого долголетия и новых интересных публикаций.*

Г.М. Летифов (к 70-летию со дня рождения)

25 января 2018 г исполнилось 70 лет Гаджи Муталибовичу Летифову — доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президенту МОО «Творческое объединение детских нефрологов», члену правления Ростовского областного общества нефрологов и Российского научного общества нутрициологов

Г.М. Летифов родился в высокогорном селе Республики Дагестан, закончил медицинское училище с отличием в древнем городе Дербенте. В 1976 г. с отличием закончил педиатрический факультет Ростовского государственного медицинского института. Вопросами нефрологии и урологии интересовался еще в студенческие годы, с первого курса начал работать медбратом в урологическом отделении больницы скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону. Знания по детской нефрологии Гаджи Муталибович пополнил на базе нефрологического отделения областной детской больницы в интернатуре.

Острое желание организовать поликлиническую детскую нефрологическую службу привело молодого врача в детскую поликлинику №45 Советского района г. Ростова-на-Дону. Затем была работа в детском нефрологическом отделении 20-й городской больницы, где Гаджи Муталибович организовал кабинет урологической инструментальной и функциональной диагностики. В 1980 г. Г.М. Летифов поступил в аспирантуру, и вся дальнейшая его творческая жизнь, профессиональное становление неразрывно связаны с кафедрой детских болезней (ныне — кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС) и клинической больницей № 20 г. Ростова-на-Дону. В 1983 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Роль неспецифических факторов защиты организма в патогенезе пиелонефрита у детей» (научные руководители — профессор Г.В. Хорунжий и профессор А.И. Поляк), а в 2002 г. — докторскую диссертацию «Роль эндотоксинов грамотрицательных бактерий в патогенезе пиелонефрита у детей (клинико-экспериментальное исследование)» (научные консультанты — профессор Г.В. Хорунжий, профессор А. П. Шепелев, д.м.н. Р.А. Беловолова).

Постоянный научный поиск, накопленный опыт врача и педагога, доброжелательное и уважительное отношение к коллегам позволили Г.М. Летифову пройти славный путь от врача детского нефрологического отделения, аспиранта кафедры, старшего лаборанта, ассистента, доцента, профессора до заведующего кафедрой (с 2013 г. по настоящее время).

На должности заведующего кафедрой педиатрии в полной мере раскрылись организаторские способности и талант педагога Г.М. Летифова. Кафедра, наряду с очными циклами усовершенствования и переподготовки специалистов, проводит научно-прак-



тические конференции, выездные циклы по актуальным вопросам педиатрии и детской нефрологии в областях и республиках Юга России.

Профессор Г.М. Летифов — автор более 300 научных работ, федеральных протоколов по диагностике и лечению заболеваний мочевой системы у детей. Под его научной редакцией изданы пять учебных пособий и монографий, методические рекомендации для врачей-педиатров. Под руководством Г.М. Летифова защищены три кандидатские диссертации, выполненные практическими врачами. В настоящее время выполняются четыре диссертационные работы.

Признанием ростовской школы детских нефрологов явились X конгресс детских нефрологов России, успешно проведенный на базе РостГМУ 7–9 июня 2012 г., а также межрегиональные ежегодные конгрессы по актуальным вопросам педиатрии и детской нефрологии с участием ведущих ученых России (2009 — 2017).

Г.М. Летифов награжден многочисленными грамотами, благодарственными письмами за свою врачебную, педагогическую и научную деятельность. Высокая коммуникабельность, отзывчивость, дружелюбие, природное обаяние — отличительные качества Гаджи Муталибовича. Он пользуется заслуженным уважением коллег и родителей маленьких пациентов.

Сотрудники кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, ученики, курсанты и коллеги поздравляют Гаджи Муталибовича Летифова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, семейного благополучия, новых творческих успехов и дальнейшей плодотворной работы.

Редакция журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» присоединяется к поздравлениям и желает Гаджи Муталибовичу успехов в его многогранной деятельности.

Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей

И.В. Леонтьева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия

Problems of modern diagnostics and treatment of dilated cardiomyopathy in children

I.V. Leontyeva

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлены данные об этиологии дилатационной кардиомиопатии у детей (постмиокардитическая, метаболическая, ассоциированная с нервно-мышечной патологией, идиопатическая). Освещены генетические аспекты заболевания, описан широкий спектр мутаций в генах, кодирующих белки различных структур кардиомиоцита (саркомерного комплекса, цитоскелета, Z-дисков, митохондрий), различные варианты наследования. Подчеркнута необходимость ранней диагностики метаболических кардиомиопатий. Представлены критерии неблагоприятного прогноза. Освещены современные подходы к медикаментозному и хирургическому лечению дилатационной кардиомиопатии.

Ключевые слова: дети, дилатационная кардиомиопатия, этиология, генетические данные, диагностика, прогноз, лечение.

Для цитирования: Леонтьева И.В. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15

Data on the etiology of dilated cardiomyopathy in children (post myocarditis, metabolic, associated with neuromuscular pathology, idiopathic) are presented. Genetic aspects of the disease are covered, a wide spectrum of mutations in genes encoding proteins of various structures of the cardiomyocyte (sarcomeric complex, cytoskeleton, Z-disks, mitochondria), different variants of inheritance are described. The need for early diagnosis of metabolic cardiomyopathies is underlined. Criteria for unfavorable prognosis are presented. Modern approaches to medical and surgical treatment of dilated cardiomyopathy are covered.

Key words: children, dilated cardiomyopathy, etiology, genetic data, diagnosis, prognosis, treatment.

For citation: Leontyeva I.V. Problems of modern diagnostics and treatment of dilated cardiomyopathy in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(2): 7–15 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15

Согласно современным представлениям, под дилатационной кардиомиопатией понимают заболевание сердца, характеризующееся необструктивным расширением левого желудочка, сниженной контрактильной способностью миокарда при отсутствии гемодинамической перегрузки (врожденные пороки сердца, артериальная и легочная гипертензия, клапанная патология, ишемическая болезнь сердца), которые могли бы вызвать нарушение глобальной систолической функции левого желудочка [1]. Дилатационная кардиомиопатия характеризуется непрерывно прогрессирующим течением, занимает лидирующие позиции в структуре инвалидности и смертности детей, является основной причиной формирования хронической сердечной недостаточности в детском возрасте [2, 3]. В связи с этим актуален поиск новых звеньев патогенеза, определение факторов риска развития сердечной декомпенсации и других жизнеугрожающих состояний, выделение объективных критериев прогноза с целью разработки оптимальной схемы фармакотерапевтической коррекции и профилактики внезапной смерти.

© Леонтьева И.В., 2018

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Распространенность дилатационной кардиомиопатии варьирует от 40 случаев на 100 000 населения в Соединенных Штатах Америки до 3,8 на 100 000 в год в Европе. Ежегодная заболеваемость составляет в Европе 5–7 новых случаев на 100 000 населения в год, в Соединенных Штатах Америки — 38 на 100 000 населения. У детей первого года жизни отмечена наибольшая распространенность заболевания по сравнению с детьми старшего возраста: 4,4 против 0,34 на 100 000 детского населения соответствующего возраста. Заболевание чаще наблюдают у мальчиков, чем у девочек. Удельный вес дилатационной кардиомиопатии среди других кардиомиопатий составляет 60% [2, 3].

Этиология дилатационной кардиомиопатии разнообразна, при этом возможны приобретенные и наследственные формы, что позволяет относить заболевание к смешанным формам кардиомиопатии, согласно классификации, предложенной американской сердечной ассоциацией [1]. Вместе с тем конкретная причина заболевания выявляется только в 40% случаев (в том числе миокардит, метаболические и нервно-мышечные болезни), остальные формы относятся к идиопатическим [2, 3].

Приобретенная постмиокардитическая форма, по данным педиатрического регистра кардиомиопатий, преобладает в структуре дилатационной кардиомиопатии. Причиной постмиокардитической кардио-

миопатии в большинстве случаев является вирусная инфекция. Данные эндомикардиальной биопсии позволяют выделить определенный геном вируса, вызвавшего заболевание. Ранее среди возбудителей миокардита преобладали энтеровирус, вирусы Коксаки В и А, в настоящее время чаще выявляются герпесвирусы, аденовирус, парвовирус. Наиболее часто вирусный геном выявляется у новорожденных. Вирусы, персистирующие в миокарде, содержат белки, частично гомологичные аутоантителам кардиомиоцитов, что запускает аутоиммунный механизм болезни при условии измененной иммунной толерантности [4].

У больных с дилатационной кардиомиопатией выявляется высокий титр антиммиокардиальных антител к широкому спектру антигенов, таких как миозин тяжелых цепей, β -адренорецепторы, мускариновые рецепторы, ламин, а также определяется высокий титр кардиальных органоспецифических аутоантител, таких как антимиозин, антиактин, антимиолема, анти- α -миозин и анти- β -миозин тяжелых цепей [4, 5]. Вместе с тем диагностика миокардита как причины дилатационной кардиомиопатии остается большой проблемой. Наибольшие возможности при этом имеют данные эндомикардиальной биопсии, которые позволяют диагностировать воспалительные изменения в миокарде, оценить аутоиммунные изменения и в ряде случаев идентифицировать вирусную инфекцию. Согласно современным рекомендациям, показаниями к эндомикардиальной биопсии служат быстро прогрессирующая кардиомиопатия, рефрактерная к стандартному лечению (класс показаний II, уровень доказательности B2), кардиомиопатия неустановленной этиологии у детей (класс показаний IIa, уровень доказательности C) [1]. Вместе с тем инвазивность этой методики, а также возможность очагового, а не диффузного характера воспаления снижают ее информативность. Так, данные эндомикардиальной биопсии подтверждают клинический диагноз миокардита только в 34% случаев. В связи с этим нередко миокардитическая причина болезни при жизни остается не диагностированной и дилатационная кардиомиопатия рассматривается как идиопатическая.

Врожденные нарушения обмена веществ являются важной причиной дилатационной кардиомиопатии, составляя 5–10% случаев в структуре заболевания, их доля увеличивается до 15% среди детей с установленным генезом кардиомиопатии. По данным регистра, метаболические кардиомиопатии представлены нарушениями окислительного фосфорилирования (40%), дефектами транспорта карнитина/нарушениями окисления жирных кислот (40%). Наиболее распространены метаболические формы дилатационной кардиомиопатии у детей 1 года жизни [6, 7].

Нарушения окислительного фосфорилирования лежат в основе развития кардиомиопатии при митохондриальных заболеваниях. Наиболее часто кардиомиопатия встречается при синдроме MELAS

(митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные состояния), синдроме Кернса–Сейра, Барта [8, 9]. Именно болезнь Барта служит основной причиной внутриутробной смерти плодов мужского пола и мальчиков первого года жизни от прогрессирующей сердечной недостаточности или нарушений сердечного ритма [9]. Особенностью митохондриальной дилатационной кардиомиопатии является сочетание дилатации с умеренной гипертрофией миокарда и признаками фиброэластоза. Также характерна высокая частота нарушений сердечного ритма (желудочковые тахикардии) и проведения (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, блокада проведения по ножкам пучка Гиса), удлинение интервала $Q-T$, $ST-T$ нарушения. Как правило, поражение сердца сочетается с яркой экстракардиальной полисистемной патологией. В случаях же преимущественного поражения сердца митохондриальный генез остается нераспознанным и классифицируется идиопатическая форма кардиомиопатии. Лабораторные маркеры патологии — гиперлактат- и гиперпируватемия, лактат-ацидоз.

Ранняя диагностика дилатационной кардиомиопатии на фоне *первичного дефицита карнитина, дефектов транспорта карнитина, нарушений метаболизма жирных кислот* имеет принципиальное значение, так как позволяет своевременно назначить заместительную терапию и тем самым значительно улучшить прогноз заболевания. Дилатационная кардиомиопатия возникает в 30–40% случаев системного дефицита карнитина, обусловленного мутацией гена *SLC22A5*, продуктом которого является белок, переносящий карнитин OCTN2. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При гомозиготной форме сроки манифестации заболевания варьируют от 1 мес до 7 лет (в среднем 2 года), у гетерозиготных носителей первые признаки могут возникнуть в подростковом возрасте. Особенность карнитиновой кардиомиопатии — это сочетание выраженной дилатации полостей сердца, умеренной гипертрофии миокарда, снижения сократительной способности 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. Лабораторные признаки системного дефицита карнитина: резко сниженный уровень свободного карнитина (< 10 мкмоль/л) и суммарных ацилкарнитинов (< 5 мкмоль/л), приступы гипогликемии без кетоза, повышение активности трансаминаз [10, 11].

Снижение уровня карнитина возникает при наследственных дефектах трансмембранного транспорта карнитина с ацильными остатками жирных кислот (ацилкарнитинов) в митохондрии: дефицит карнитинпальмитилтрансферазы I и II, дефицит карнитина-

цилкарнитинтранслоказы. Клиническая картина поражения сердца сходна с первичной карнитиновой дилатационной кардиомиопатией. Лабораторные маркеры: снижение в крови уровня свободного карнитина и повышение уровня $C_{16}+C_{18}$ -ацилкарнитинов, при этом дикарбоксильная ацидурия отсутствует.

Дефекты β -окисления жирных кислот включают несколько форм аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с недостаточностью ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот с очень длинной, средней или короткой углеродной цепью. Характер поражения сердца аналогичен таковому при карнитиновой дилатационной кардиомиопатии. Возможно быстрое прогрессирование сердечной недостаточности, особенно при дефиците ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой цепью. Часто возникают тяжелые нарушения сердечного ритма, остановка синусового узла, желудочковая тахикардия (по типу приступов *torsades de pointes*). Лабораторными критериями являются: дикарбоксильная ацидурия, гипогликемия (без кетоза), метаболический ацидоз, гиперлактатемия, повышение в крови уровня креатинкиназы, трансаминаз печени, низкий уровень свободного карнитина, накопление специфических ацилкарнитинов. Для верификации диагноза метаболической кардиомиопатии и уточнения прогноза необходимо молекулярно-генетическое исследование [10, 11].

Нервно-мышечная патология как причина дилатационной кардиомиопатии, по данным педиатрического регистра кардиомиопатий, составляет 10% [3]. Наиболее часто дилатационная кардиомиопатия развивается при прогрессирующих миодистрофиях Дюшенна и Беккера, реже — при прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса. Прогрессирующая миодистрофия Дюшенна встречается у 1 на 3–3,5 тыс., новорожденных мальчиков, обычно манифестирует в возрасте 1,5–3 лет. Дилатационная кардиомиопатия развивается медленно, но носит прогрессирующий характер. Типично укорочение интервала $P-R$, отклонение электрической оси сердца, распространенные фиброзные изменения в миокарде. В клинической картине доминирует миопатический синдром, что приводит к обездвиженности детей. По мере утраты моторных функций прогрессирование дилатации сердца и симптомов сердечной недостаточности несколько замедляется. При миодистрофии Беккера утрата моторных функций происходит гораздо медленнее, в то же время поражение сердца развивается более быстрыми темпами, характерна выраженная систолическая дисфункция, тяжелая сердечная недостаточность, диффузный кардиосклероз [12]. Дилатационная кардиомиопатия в сочетании с нарушениями сердечного ритма у пациентов с симптомами миопатии и/или высоким уровнем креатинкиназы требует исключения нервно-мышечного заболевания. Диагноз верифицируется по результатам генетического

тестирования, следует подчеркнуть, что в этих случаях гораздо чаще выявляется генетический дефект (62%), чем при семейных (25%) и спорадических (8%) случаях кардиомиопатии [1].

Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия: у 50–60% пациентов определенная этиология заболевания не выявляется, в этих случаях кардиомиопатия классифицируется как идиопатическая [3]. По данным последних исследований, среди этой группы пациентов семейная агрегация заболевания варьирует от 20 до 30% случаев [13]. Эмпирический риск наличия подобной патологии у других членов семьи — не менее 6%; если поражен более чем один родственник первой степени родства, риск кардиомиопатии возрастает до 50%. Причем у ряда родственников болезнь может протекать субклинически. О семейной форме следует думать, если дилатационная кардиомиопатия выявляется у пробанда и у одного из родственников первой степени родства, а также при наличии в родословной случаев внезапной сердечной смерти в возрасте до 35 лет. При этом учитываются большие критерии: расширение полости левого желудочка (более двух стандартных отклонений), снижение фракции выброса менее 45%, а также малые критерии: необъяснимая аритмия — фибрилляция, суправентрикулярная тахикардия (с частотой сердечных сокращений более 120 в минуту), желудочковая экстрасистолия, увеличение конечного диастолического давления левого желудочка более 112%, снижение фракции выброса менее 50% (по Тейхольцу), сегментарная систолическая дисфункция, атриовентрикулярная блокада IIb типа II степени, внезапная сердечная смерть в возрасте до 50 лет. Диагноз семейной дилатационной кардиомиопатии ставится на основании двух больших критериев или одного большого + одного малого или трех малых критериев [13, 14].

Генетические аспекты. Последние годы характеризуются значительным прогрессом в изучении генетических факторов заболевания. Спектр генов чрезвычайно широк, что затрудняет проведение молекулярно-генетического тестирования. Выявлены мутации в генах, кодирующих белки различных структур кардиомиоцитов: цитоскелета (ген *DMD* — белок дистрофин, *Des* — десмин, *VCL* — метавинкулин, *SGCD* — саркогликановый комплекс), саркомерного комплекса (*ACTC1* — актин, *MYH6* — альфа-субъединица тяжелой цепи миозина, *MYH7* — бета-субъединица тяжелой цепи миозина, *MYRN* — миопалладин, *TNNT2* — тропонин, *TTN* — титин), внутренней ядерной мембраны (*LMNA* — ламин A/C, *EMD* — эмерин), Z-дисков (*ACTN2* — альфа-актин 2, *TCAP* — титин-кэп, *CSRP3* — цистеин и глицин обогащенный белок 3), митохондриальной мембраны (*TAZ* — тафазин) [13, 14]. Тип наследования заболевания и идентифицированная мутация в настоящее время указываются при использовании MOGE(S) классификации кардиомиопатий, (M — морфофункциональная характери-

Таблица. Мутации основных генов при дилатационной кардиомиопатии с аутосомно-доминантным типом наследования
Table. Mutations of the main genes in dilated cardiomyopathy with autosomal dominant type of inheritance

Ген	Белок	Функция	№ по OMIM	Частота мутаций
<i>LMNA</i>	Ламин A/C	Структура/ ген стабильности внутренней ядерной мембраны	150330	0,06
<i>MYH6</i>	альфа-миозин тяжелых цепей	Белок саркомера; мышечное сокращение	160710	0,043
<i>MYH7</i>	бета-миозин тяжелых цепей	Белок саркомера; мышечное сокращение	160760	0,042
<i>MYPN</i>	миопалладин	Белок саркомера; мышечное сокращение; Z-диск	608517	0,035
<i>TNNT2</i>	сердечный тропонин Т	Белок саркомера; мышечное сокращение	191045	0,029
<i>SCN5A</i>	натриевые каналы	Контроль натриевых ионных каналов	600163	0,026
<i>MYBPC3</i>	С связывающий белок миозина	Белок саркомера; мышечное сокращение	600958	0,02
<i>RBM20</i>	RNA-связывающий белок	РНК связывающий белок сплайсосом	613172	0,0019

стика, О — органное вовлечение, G — тип наследования, E — мутация в конкретном гене, S — функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA) [15].

При семейной дилатационной кардиомиопатии чаще всего выявляется мутация в гене ламина. В этом случае характерны различные нарушения сердечного ритма (супрапавентрикулярная и желудочковая тахикардия, трепетание предсердий) и проводимости (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, блокада левой ножки пучка Гиса), что создает предпосылки для внезапной сердечной смерти [13, 14].

Среди дилатационных кардиомиопатий доминируют аутосомно-доминантные формы, они характеризуются клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Мутации основных генов, наследуемые аутосомно-доминантно, частота их выявления при дилатационной кардиомиопатии представлены в таблице [13].

X-сцепленное наследование заболевания характерно для миодистрофии Дюшенна—Беккера (ген дистрофина картирован на коротком плече X-хромосомы — Xp21), а также при мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса (гена эмерина — Xq28). Наиболее частая X-сцепленная дилатационная кардиомиопатия детского возраста — синдром Барта (ген тафазина — Xq28) [9, 12].

Аутосомно-рецессивные формы преимущественно представлены метаболическими кардиомиопатиями. Митохондриально, по материнской линии, с высоким риском наследуются кардиомиопатии, обусловленные точковыми мутациями генов, локализованных на митохондриальной ДНК (гены транспортных РНК — *MTTL1*, *MTTL2*, *MTTK*, *MTTI*, *MTTG* и др.; гены субъединиц дыхательных комплексов). Заболевания, связанные с делецией митохондриальной ДНК (классический пример — синдром Кернса-Сейра), в родословных встречаются спорадически и не наследуются [14].

Крайне важным направлением следует считать выделение мутаций, ассоциированных с неблагоприят-

ным течением кардиомиопатии, высокой вероятностью внезапной сердечной смерти. К ним относятся мутации в генах *LMNA*, *PLN*, *TPM1*, *TAZ*, *TNNC1*. Наибольший риск имеет мутация в гене *PLN* (белок фосфоламбан — регулятор саркоплазматического кальциевого ретикула) [14].

Семейные случаи заболевания могут быть связаны с мутациями не только в генах, кодирующих белки кардиомиоцитов, но и в генах, определяющих развитие аутоиммунного воспаления в ответ на антигены, ассоциированные с кардиотропными вирусами, что определяет трансформацию миокардита в дилатационную кардиомиопатию. Так, в экспериментальных моделях было показано, что ответ на иммунизацию миокарда специфическими сердечными антигенами генетически детерминирован. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для идентификации генов, ответственных за аутоиммунные формы миокардитов [5].

Прогноз. Дилатационная кардиомиопатия является тяжелым заболеванием с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем возможны три варианта течения заболевания: благоприятный, относительно клинической стабилизации, неблагоприятный. Результаты катамнестического наблюдения за больными в течение 1 года демонстрируют крайне широкую вариабельность летальных исходов — от 5,7 до 59%, в среднем 26–30%. При наблюдении за больными в течение 5 лет смертность увеличивается до 35–40%, а за 10-летний период — до 55% [16]. По данным продолжительного наблюдения (10 лет) за детьми в возрасте от 5 мес до 15 лет, благоприятное течение процесса отмечено в 14% случаев, преимущественно у больных раннего возраста, стабилизация процесса — в 21,1%, к плохому прогнозу отнесено 64,8% случаев. В последние годы за счет более широкого внедрения в практику трансплантации выживаемость детей увеличилась [16, 17].

Возраст дебюта заболевания и тяжесть сердечной недостаточности оказывают влияние на прогноз. Установлено, что выраженная сердечная недостаточ-

ность уже в начале болезни ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, влияет на прогноз этиология дилатационной кардиомиопатии. В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, установлено, что дети с семейной формой имеют худший прогноз по сравнению с идиопатической и миокардитической кардиомиопатиями [16]. В другом исследовании показано, что неблагоприятный прогноз характерен для дилатационной кардиомиопатии, возникающей на фоне прогрессирующей мышечной дистрофии, и при идиопатической форме. Наилучший прогноз характерен для детей с миокардитом [17].

Большое значение имеет выделение неблагоприятных факторов прогноза — главным фактором служит снижение систолической функции сердца. Снижение фракции выброса левого желудочка менее 0,30 является основным эхокардиографическим прогностически неблагоприятным маркером по данным большинства исследований; также имеет значение выраженная митральная и трикуспидальная недостаточность, легочная гипертензия. К электрокардиологическим маркерам неблагоприятного прогноза при дилатационной кардиомиопатии следует относить блокаду ветвей левой ножки пучка Гиса, наличие глубокого и широкого зубца Q, перегрузку предсердий, желудочковые нарушения сердечного ритма, ишемические изменения процесса реполяризации [17].

Необходимы дальнейшие исследования по оценке роли фиброзных изменений в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии с гадолинием в прогнозе течения дилатационной кардиомиопатии. Так, фиброзные изменения в средней части миокардиальной стенки выявляются у половины взрослых пациентов с дилатационной кардиомиопатией, чаще при постмиокардитической форме. Примечательно, что отсутствие фиброза ассоциируется с возможностью обратного ремоделирования миокарда, улучшением клинического статуса. Следует учитывать, что фиброзные изменения — это морфологический субстрат для возникновения нарушений сердечного ритма [18]. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения роли фиброзных изменений в миокарде и прогноза заболевания у детей.

Определенную помощь в уточнении неблагоприятного прогноза дилатационной кардиомиопатии оказывают биохимические маркеры, такие как уровень натрийуретического пептида и чувствительного тропонина. Установлено, что повышение в крови уровня чувствительного тропонина является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у взрослых пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Повышенная концентрация высокочувствительного тропонина cTnT ($>0,01$ нг/мл, наиболее значим уровень $>0,03$ нг/мл) ассоциируется с сердечными событиями (госпитализация вследствие декомпенсации сердечной недостаточности, внезапная сердечная смерть, смерть от декомпенсирован-

ной сердечной недостаточности). Увеличение уровня сердечного тропонина отражает продолжающийся процесс повреждения кардиомиоцитов, что сочетается с клиническим ухудшением [19]. К сожалению, в педиатрической практике подобные исследования до настоящего времени отсутствуют. Другой марке неблагоприятного течения болезни — это уровень натрийуретического пептида. В исследовании, проведенном у детей раннего возраста (до 2 лет) с дилатационной кардиомиопатией, было установлено, что показатель натрийуретического пептида более 140 пг/мл служит предиктором неблагоприятного течения заболевания [20].

Внезапная сердечная смерть. Частота внезапной смерти у взрослых больных с дилатационной кардиомиопатией колеблется от 18 до 23%. Частота внезапной смерти у детей с этим заболеванием ниже — от 1,5 до 4%, в большинстве случаев причина летального исхода — аритмии. Нарушения сердечного ритма носят как брадикардический (атриовентрикулярная блокада), так и тахикардический характер (неустойчивая желудочковая тахикардия). К факторам риска внезапной смерти относятся полиморфные желудочковые экстрасистолы, особенно ранние и/или спаренные, неустойчивая желудочковая тахикардия. Вместе с тем нарушения сердечного ритма не являются независимым фактором риска внезапной смерти, так как они тесно сопряжены с левожелудочковой дисфункцией. В случае внезапной смерти отмечена высокая частота фибрилляции желудочков, ее появлению способствует резкое нарушение насосной функции истощившего свои возможности левого желудочка и повышение давления в его полости [21]. Нарушения проведения (атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла, полная блокада левой ножки пучка Гиса) также служат фактором риска возникновения внезапной сердечной смерти, чаще они встречаются при дилатационной кардиомиопатии, обусловленной мутацией в гене ламина [13].

Важным фактором, увеличивающим риск внезапной сердечной смерти, считается миокардиальный фиброз, как субстрат для возникновения желудочковых аритмий. Установлено, что фиброз более чем в 30% случаев ассоциируется с высоким риском внезапной сердечной смерти [18].

Для определения риска внезапной сердечной смерти важны данные генетических исследований. Выявлены мутации, повышающие риск жизнеугрожающих нарушений ритма. К ним относятся мутации в генах фосфоламбана *PLN* (наиболее высокий риск), ламина *LAMA4*, альфа-тропомиозина 1 (*TPM1*), медленного тропонина C (*TNNC1*) [14].

Лечение. Основным направлением в лечении детей с дилатационной кардиомиопатией является коррекция сердечной недостаточности. Результаты крупных многоцентровых рандомизированных placebo контролируемых исследований убедительно

продемонстрировали, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении хронической сердечной недостаточности у взрослых пациентов значительно снижает смертность, частоту госпитализаций, повышает качество жизни. Данные, полученные в ходе этих исследований, были экстраполированы на детскую популяцию. Согласно рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности в педиатрической практике, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента относится к первому классу показаний для лечения симптомной сердечной недостаточности, при этом лечение начинается с низкой дозы с постепенным титрованием до максимально переносимой. При асимптомной сердечной недостаточности (стадия В) показания к назначению этих препаратов относятся к IIа классу [22, 23]. Отмечено позитивное влияние каптогена и эналаприла на фракцию выброса левого желудочка. Вместе с тем рандомизированные контролируемые исследования по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у детей с дилатационной кардиомиопатией отсутствуют.

В многочисленных рандомизированных исследованиях, проведенных у взрослых пациентов, было продемонстрировано, что β -блокаторы улучшают функцию сердца, снижают прямой токсический эффект норадреналина, уменьшают частоту сердечных сокращений, удлиняя при этом диастолу, оказывают антиаритмическое действие. Наиболее часто для лечения сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией применяется карведилол; препарат относится к адrenoблокаторам третьего поколения, он действует на β - и α_1 -адренорецепторы. Карведилол снижает преднагрузку на сердце, тормозит нейrogормональную вазоконстрикторную активацию, оказывает длительное антигипертензивное и антиангинальное действие, не имеет собственной симпатомиметической активности, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, обладает антиоксидантными свойствами, что обеспечивает его максимальный кардиопротективный эффект.

В настоящее время проведены рандомизированные исследования по изучению эффективности и безопасности применения карведилола для лечения детей с дилатационной кардиомиопатией. Установлено, что препарат способствует увеличению фракции выброса, повышению функционального класса сердечной недостаточности [24, 25]. Даже у детей с дилатационной кардиомиопатией с крайне низкой фракцией выброса (менее 30%) и IV функциональным классом сердечной недостаточности достигнуто улучшение сократимости миокарда и функционального состояния, что позволяет снять пациентов с листа ожидания на трансплантацию сердца [25]. Исследования последнего времени показали влияние генетического полиморфизма α - и β -адренорецепторов на эффективность карведилола. Препарат

более эффективен у детей при полиморфизме $\alpha 2cdel322-325$ $\alpha 2$ -адренорецепторов и при варианте $\beta 1Arg389$ и $\beta 2Arg16$ β -адренорецепторов [26].

Диуретики остаются необходимым компонентом лечения сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии. Диуретики следует назначать в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Доза определяется индивидуально с учетом стадии сердечной недостаточности. В настоящее время более широко используются минералокортикоиды (спиронолактон). Учитывая опыт их назначения взрослым, препараты следует применять и для лечения детей (I класс показаний) [22]. Дигоксин может использоваться в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторами при сохраняющейся низкой фракции выброса; при этом применяют низкие дозы препарата (концентрация в крови 0,5–0,9 нг/мл), класс показаний IIа [22, 23].

Наибольшие дискуссии вызывает применение иммуносупрессивной терапии для лечения воспалительной дилатационной кардиомиопатии, а также эффективность иммуномоделирующей терапии на фоне назначения иммуноглобулинов. В ходе двойного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показана эффективность иммуносупрессии для лечения вируснегативных форм миокардита (комбинация циклоспорина и преднизолона) [27]. В настоящее время использование иммуносупрессивной терапии при доказанном вируснегативном миокардите относится к показаниям IIа класса рекомендаций. Вместе с тем в последних рекомендациях по лечению сердечной недостаточности кортикостероиды не рекомендуются назначать при миокардитах у детей (класс IIб) [22]. Требуются дальнейшие более крупные исследования для доказательства возможности иммуносупрессивной терапии.

Также необходимы исследования эффективности интерферона в лечении энтеровирусопозитивных форм воспалительной дилатационной кардиомиопатии, анализ эффективности высоких доз иммуноглобулинов при цитомегалоопозитивных формах. По данным регистра кардиомиопатий, использование внутривенного иммуноглобулина позитивно действует при аденовирусоположительных миокардитах как на уменьшение воспаления, так и на иррадикацию вируса. В случаях парвовирусного (Parvo B19) миокардита применение иммуноглобулина приводило к клинико-функциональному улучшению, однако персистенция вируса сохранялась. Нуждается в изучении дозозависимость эффекта. Вместе с тем в последних рекомендациях по лечению сердечной недостаточности показания к назначению иммуноглобулинов для лечения миокардитов у детей отнесены только к IIб классу [22].

В связи с неблагоприятным течением дилатационной кардиомиопатии у детей часто происходит

декомпенсация сердечной деятельности. Целью лечения декомпенсированной сердечной недостаточности является достижение клинической стабилизации пациента, восстановление перфузии в жизненно важных органах, нормализация уровня системного артериального давления. Для этой цели используются внутривенное введение инотропных препаратов (милрион и/или добутамин) как первая линия терапии IIa класс показаний [22, 28]. В последние время для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности стал применяться левосимендан. Препарат повышает чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} путем связывания с тропонином С миокарда в кальциевозависимой фазе, увеличивает силу сердечных сокращений, не влияет на расслабление желудочков, открывает АТФ-чувствительные K^{+} -каналы в гладких мышцах сосудов, вызывает расслабление системных и коронарных артерий, улучшает перфузию миокарда. Препарат назначают при неэффективности терапии добутамином, применение левосимендана относится к показаниям IIb класса [22].

Продолжаются поиски новых лекарственных средств для лечения хронической сердечной недостаточности. В последнем рандомизированном мультицентровом исследовании было доказано, что присоединение ивабрадина к стандартной терапии у детей с дилатационной кардиомиопатией улучшает функциональный класс сердечной недостаточности, повышает систолическую функцию [29].

Инвазивные методы лечения. В последние годы обсуждается возможность применения кардиоресинхронизирующей терапии в лечении дилатационной кардиомиопатии. Показаниями являются расширение QRS комплекса на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса, снижение фракции выброса менее 35%, неэффективность стандартной терапии сердечной недостаточности в течение 3 мес (класс показаний IIa). Установлено, что данная процедура способствует увеличению фракции выброса и уменьшению функционального класса сердечной недостаточности у 71% взрослых больных с дилатационной кардиомиопатией [30]. В детской практике имеются описания отдельных случаев ресинхронизирующей терапии, однако многоцентровые исследования отсутствуют.

Крайне важная задача — профилактика внезапной сердечной смерти у детей с дилатационной кардиомиопатией путем имплантации кардиовертера-дефибриллятора. В клинических исследованиях, проведенных у взрослых с этим заболеванием, было показано, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора увеличивает продолжительность жизни пациентов. В детском возрасте подобных исследований до настоящего времени не проводилось. Однако результаты длительного наблюдения за детьми с дилатационной кардиомиопатией и имплантированным

кардиовертером-дефибриллятором показали, что срабатывание произошло у 52% пациентов, при этом не отмечалось значимого снижения систолической функции [31]. Вместе с тем снижение систолической функции не является основным фактором отбора пациентов для имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Необходимо дальнейшее изучение показаний для этой операции на основании рандомизированных мультицентровых исследований.

Трансплантация сердца. Рефрактерность сердечной недостаточности к стандартной комбинированной терапии, резкое снижение фракции выброса менее 20%, 4-й функциональный класс сердечной недостаточности — показание к трансплантации сердца. Первая успешная ортотопическая трансплантация ребенку была проведена в 1984 г. В Европе выполнено 500 трансплантаций сердца пациентам в возрасте до 17 лет. Дилатационная кардиомиопатия составляет 50% в структуре причин трансплантации сердца в педиатрической практике. Выживаемость за 1 год составляет 93%, за 5 лет — 60%, за 10 лет — 42%. Основными проблемами при трансплантации сердца на первом году считаются недостаточная гистосовместимость и отторжение трансплантата, через 3–10 лет — появление опухолей, через 10 лет — опухоли, дислипидопротеидемии, атеросклероз. Также возможно возникновение посттрансплантационной кардиомиопатии. При трансплантации сердца детям раннего возраста через 10–15 лет возникает проблема ретрансплантации, что менее эффективно [28, 32]. Наиболее часто трансплантацию сердца проводят детям с семейной формой заболевания. В России осуществить трансплантацию сердца детям невозможно из-за отсутствия законодательной базы.

В настоящее время успехи в исследовании генетических аспектов кардиомиопатий послужили основанием для изучения возможности генной терапии. Еще 20 лет назад генная терапия сердечной недостаточности являлась далекой мечтой. В настоящее время рассматриваются варианты воздействия на генные мутации с целью улучшения систолической функции левого желудочка. Генная терапия дилатационной кардиомиопатии при болезни Дюшенна уже начинает входить в клиническую практику. Продолжаются исследования по оценке возможности использования стволовых клеток, предполагается, что последние могут вызвать эндогенную репарацию кардиомиоцитов [32].

Заключение

Дилатационная кардиомиопатия относится к наиболее тяжелым заболеваниям миокарда, характеризуется крайне высокой инвалидностью и смертностью. Этиология заболевания крайне широка и связана как с перенесенным миокардитом, так и с метаболическими нарушениями, нервно-мышечной патологией. К сожалению, истинная причина заболевания устанавливается только в 40–50% случаев.

В последние годы достигнут значительный прогресс в диагностике метаболических форм дилатационной кардиомиопатии на основании внедрения новых методов лабораторной диагностики. Ранняя диагностика метаболических причин развития заболевания позволяет своевременно назначить патогенетическое лечение и улучшить прогноз. Кроме того, имеются успехи в изучении генетической природы кардиомиопатии. Определено большое количество генов (более 30), кодирующих белки различных структур миокарда, дефекты которых ведут к дилатационной кардиомиопатии. Показана широкая вариабельность типов наследования заболевания. Можно надеяться, что снижение стоимости генетического тестирования будет способствовать более широкому его внедрению в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D. 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
2. Lipshultz S.E., Cochran T.R., Briston D.A., Brown S.R., Sambatakis P.J., Miller T.L. et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol* 2013; 9: 817–848. DOI: 10.2217/fca.13.66
3. Wilkinson J., Landy D., Colan S., Towbin J., Sleeper L.A., Orav E.J. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure: Key Results from the First 15 Years. *Heart Fail Clin* 2010; 6(4): 401–413. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.05.002
4. Schultz M., Hilliard A.A., Cooper L.D., Rihals C. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis *Mayo Clin Proc* 2009; 84(11): 1001–1009. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60670-8
5. Caforio A.L., Vinci A., Iliceto S. Anti-heart autoantibodies in familial dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2008; 41(6): 462–469. DOI: 10.1080/08916930802031546
6. Kindel S.J., Miller E.M., Gupta R., Cripe L.H., Hinton R.B., Spicer R.L. et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012; 18: 396–403. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.017
7. Byers S., Ficicioglu C. Infant with cardiomyopathy: When to suspect inborn errors of metabolism? *World J Cardiol* 2014; 26; 6(11): 1149–1155. DOI: 10.1080/08916930802031546
8. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Митохондриальные кардиомиопатии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(3): 22–30. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-22-30 [Leont'eva I.V., Nikolaeva E.A. Mitochondrial cardiomyopathies. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(3): 22–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-22-30> (in Russ)]
9. Steward C.G., Newbury-Ecob R.A., Hastings R., Steward C.G., Newbury-Ecob R.A., Hastings R. et al. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. *Prenat Diagn* 2010; 30: 970–976. DOI: 10.1002/pd.2599
10. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Кардиомиопатии при врожденных нарушениях метаболизма у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(2): 17–27. DOI: <http://10.21508/1027-4065-2016-61-2-17-27> [Leont'eva I.V., Nikolaeva E.A. Mitochondrial cardiomyopathies. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(2): 17–27. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-17-27 (in Russ)]
11. Wicks E.C., Elliott P.M. Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz* 2012; 37: 598–610. DOI: 10.1007/s00059-012-3659-0
12. Diegoli M., Grasso M., Favalli V., Serio A., Gambarin F., Klersy C. et al. Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 925–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.072
13. Hershberger R., Siegfried M. Update 2011: Clinical and Genetic Issues in Familial Dilated Cardiomyopathy. *JACC* 2011; 57(16): 1641–1649. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.015
14. Baars H.F. van der Smagt J.J., Doevendans P.A. Clinical Cardiogenetics. London: Springer, 2011. DOI: 10.1007/978-1-84996-471-5_4.
15. Arbustini E., Narula N., Tavazzi L., Serio A., Grasso M., Favalli V. et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(3): 304–318. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.027
16. Alexander P.M., Daubeney P.E., Nugent A.W., Lee K.J., Turner C., Colan S.D. et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation* 2013; 128: 2039–2046. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002767
17. Alvarez J.A., Orav E.J., Wilkinson J.D., Fleming L.E., Lee David J., Sleeper L.A. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation* 2011; 124(7): 814–823. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973826
18. Latus H., Gummel K., Klinge K., Moysich A., Khalil M., Mazhari N. et al. Focal myocardial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in children and adolescents with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 34. DOI: 10.1186/s12968-015-0142-0
19. Baba Y., Kubo T., Yamanaka S., Hirota T., Tanioka K., Yamasaki N. et al. Clinical Significance of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Int Heart J* 2015; 56(3): 309–313. DOI: 10.1536/ihj.14-335

20. Auerbach S.R., Richmond M.E., Lamour J.M., Blume E.D., Addonizio L.J., Shaddy R.E. et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients post hoc analysis of the pediatric carvedilol trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3(5): 606–611. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.906875
21. Halliday B.P., Cleland J.G., Goldberger J.J., Prasad S.K. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation* 2017; 136(2): 215–231. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027
22. Kirk R., Dipchand A.I., Rosenthal D.N., Addonizio L., Burch M., Chrisant M., Dubin A. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(9): 888–909. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.002
23. Kantor P.F., Loughheed J., Dancea A., McGillion M., Barsbos N., Chan C. et al. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines Canadian Journal of Cardiology 2013;29: 1535–1555. *Canad J Cardiol* 2013; 29(12): 1535–1552. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08.008
24. Shaddy R.E., Boucek M.M., Hsu D.T., Boucek R.J., Mahony L., Ross R.D. et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1171. DOI: 10.1001/jama.298.10.1171
25. Azeka E., Franchini Ramires J.A., Valler C., Alcides Bocchi E. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11): 2034–2038.
26. Reddy S., Fung A., Manlhiot C., Tierney E.S., Chung W.K., Blume E., Kaufman B.D. et al. Adrenergic receptor genotype influences heart failure severity and β -blocker response in children with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Res* 2015; 77(2): 363–369. DOI: 10.1038
27. Frustaci A., Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circ J* 2015; 79(1): 4–7. DOI: 10.1253/circ
28. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
29. Bonnet D., Berger F., Jokinen E., Kantor P.F., Daubeney P.E.F. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(10): 1262–1272. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.725
30. Wang N.C., Singh M., Adelstein E.C., Jain S.K., Mendenhall G.S., Shalaby A.A., Voigt A.H., Saba S. New-onset left bundle branch block-associated idiopathic nonischemic cardiomyopathy and left ventricular ejection fraction response to guideline-directed therapies: The NEOLITH study. *Heart Rhythm* 2016; 13(4): 933–942. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.12.020
31. González-Torrecilla E., Arenal A., Atienza F., Datino T., Bravo L., Ruiz P. et al. Current Indications for Implantable Cardioverter Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathies and Channelopathies. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(2): 111.
32. Braunwald E.B. The Management of Heart Failure: The Past, the Present, and the Future. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 58–62. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.752162

Поступила 08.02.18

Received on 2018.02.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря — ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей

И.Н. Захарова¹, И.М. Османов², А.Н. Касьянова¹, Э.Б. Мумладзе¹, Е.Б. Мачнева¹, И.Н. Лупан³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой», Москва;

³ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Protective factors of the urinary bladder mucous membrane — the key to new approaches of urinary tract infection therapy

I.N. Zakharova¹, I.M. Osmanov², A.N. Kasyanova¹, E.B. Mumladze¹, E.B. Machneva¹, I.N. Lupan³

¹Russian medical Academy of continuing professional education of the Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow;

³South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

Мочевой пузырь является уникальным органом, который подвержен воздействию различных агрессивных факторов — от механического растяжения до воздействия токсинов, солей и микроорганизмов. Для защиты эпителия слизистой мочевого пузыря в процессе эволюции сформировался ряд протективных механизмов. Нарушение или отсутствие этих механизмов может привести к патологическим состояниям, в том числе к развитию инфекции мочевых путей. Изучение и глубокое понимание данных механизмов может способствовать появлению и совершенствованию новых перспективных методов профилактики и лечения инфекции мочевых путей. В представленной статье подробно освещены особенности строения слизистой оболочки мочевого пузыря и основные механизмы и факторы ее защиты от уропатогенов.

Ключевые слова: дети, инфекция мочевых путей, цистит, мочевой пузырь, уроплаканы, уротелий, микробиом, дефензины, кателицидины, пили, факторы вирулентности, фимбрии, *Escherichia coli*.

Для цитирования: Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Лупан И.Н. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря — ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 16–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21

The bladder is a unique organ that is exposed to various aggressive factors — from mechanical stretching to exposure to toxins, salts and microorganisms. To protect the epithelium of the bladder mucosa, a number of protective mechanisms have evolved in the course of evolution. The violation or absence of these mechanisms can lead to pathological conditions, including the development of urinary tract infection. The study and deep understanding of these mechanisms can contribute to the emergence and improvement of new promising methods of prevention and treatment of urinary tract infections. The presented article details the features of the structure of the urinary bladder mucous membrane and the main mechanisms and factors of its protection against uropathogens.

Key words: children, urinary tract infection, cystitis, urinary bladder, uroplakins, urothelium, microbiome, defensins, catelicidins, piles, virulence factors, fimbria, *Escherichia coli*.

For citation: Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasyanova A.N., Mumladze E.B., Machneva E.B., Lupan I.N. Protective factors of the urinary bladder mucous membrane — the key to new approaches of urinary tract infection therapy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(2): 16–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21

В настоящее время возрос интерес исследователей и клиницистов к проблеме инфекции мочевых путей. Ранее существовавшая на протяжении многих лет **парадигма стерильности мочи здорового человека** в настоящее время опровергнута. Далеко не всегда появление бактерий в моче свидетельствует о развитии воспаления. Бессимптомная бактериурия представляет собой состояние, при котором в моче присутствуют бактерии, но воспалительный

ответ не выражен. Исследования последних лет доказали необходимость присутствия в моче здорового человека разнообразия микроорганизмов [1]. Этой проблеме посвящены как экспериментальные так и клинические исследования, направленные на изучение механизмов взаимодействия микроорганизмов и человеческого организма при инфекции мочевых путей. Особое внимание уделяется процессам, происходящим на поверхности слизистой оболочки

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой

Касьянова Анна Николаевна — ординатор кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Мумладзе Этери Борисовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии

им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Мачнева Елена Борисовна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Лупан Ирина Николаевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Южно-Уральского государственного медицинского университета

454092 Челябинск, ул. Воровского, д. 64

мочевого пузыря. В течение последних лет ученые обратили внимание на состояние мукозального иммунитета, связанного со слизистой различных органов. При этом мочевой пузырь ранее был незаслуженно обделен вниманием [2]. Перспективным направлением в настоящее время является изучение неспецифических защитных механизмов от инфекционных и токсических воздействий слизистой оболочки мочевого пузыря, а также возможности влияния на эти механизмы. В эру формирования высокой антибиотикорезистентности данное направление современной науки представляется особенно важным.

Строение слизистой оболочки мочевого пузыря

У млекопитающих поверхность мочевого пузыря, обращенная в его просвет, выстилается эпителием, который в настоящее время принято называть уротелием, взамен устаревшего названия «переходный эпителий» [3]. Уротелий состоит из трех шести клеточных слоев (рис.1): базальный слой, один или несколько промежуточных слоев и поверхностный слой (из уникальных, обычно двуядерных клеток, которые называют фасеточными, или зонтичными). Под уротелием лежит подслизистая оболочка, содержащая кровеносную и лимфатическую сосудистую сеть.

Уротелиальные стволовые клетки расположены в базальном слое и способны дифференцироваться в другие клетки, входящие в уротелиальные слои мочевого пузыря [4, 5]. Группа американских исследователей во главе с K.Shin (2011) провела эксперимент по исследованию активности стволовых клеток слизистой мочевого пузыря на животных. Проведена трансуретральная инстилляция уропатогенного штамма *Escherichia coli* (UTI89) мышам-самцам. Обнаружено, что экспрессия маркера пролиферации клеток Ki67 в течение 24 ч от момента инфицирования штаммом UTI89 возрастала от почти нулевого уровня до 72% в эпителиальных и до 28% в стромальных клетках [4].

Основная функция мочевого пузыря — резервуарная (сбор и хранение мочи до ее эвакуации). Слизистая оболочка мочевого пузыря примечательна тем, что она представляет собой самый непроницаемый барьер в организме, защищая ткани от токсинов, накопленных в моче [2]. Уротелий является одним из самых «медленных» циклических эпителиев с оборотной скоростью около 200 дней. Такая «долговечность» функционально необходима, так как уротелий должен действовать как постоянный непроницаемый барьер для защиты внутренней среды организма от токсичных веществ мочи. Уротелий — один из наиболее эффективных барьеров организма, даже более эффективный, чем эпидермис [3]. Барьерная функция уротелия, а также его высокая гибкость во время наполнения мочевого пузыря и мочеиспускания, позволяющая достигать значительных изменений в площади поверхности уротелия, поддерживается благодаря плотным соединениям и уникальным

апикальным мембранам поверхностных зонтичных клеток, которые покрыты своеобразными мембранными структурами — «уротелиальными бляшками». Эти бляшки образованы четырьмя интегральными мембранными белками (рис. 2) — уроплакинами (UPIa, UPIb, UPII, UPIIIa). Показано, что генетическая абляция одного или более генов уроплакинов у мышей вызывает появление тяжелого пузырно-мочеточникового рефлюкса, гидронефроза и формирование почечной недостаточности [3].

Микробиом мочевого пузыря — один из факторов защиты от уропатогенов

Мнение о том, что в мочевом пузыре в норме микроорганизмы отсутствуют, в настоящее время рассматривается только с исторической точки зрения.

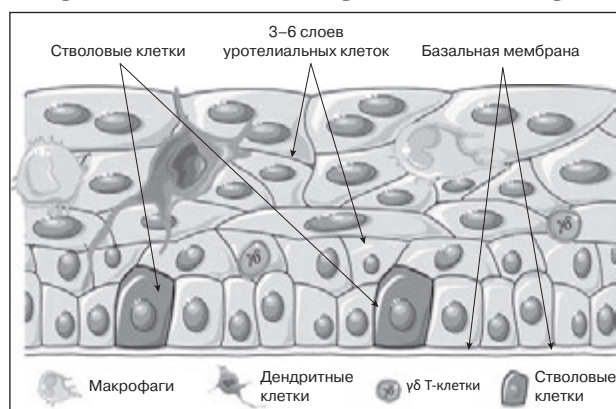


Рис. 1. Схематичное изображение эпителия мочевого пузыря (цит. по [2]).

Fig. 1. Scheme of the epithelium of the bladder [2].

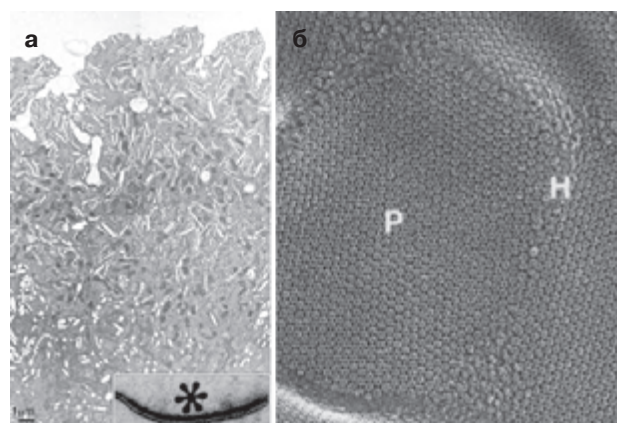


Рис. 2. Структура уротелиальных бляшек, состоящих из уроплакинов.

а — электронная микроскопия поверхности зонтичной клетки уротелия мыши; б — изображение апикальной поверхности мышинной зонтичной клетки, содержащей уротелиальные бляшки (P) с гексагональными массивами частиц 16 нм, связанными между собой сферическими шарнирными (H) областями (цит. по [3]).

Fig. 2. Structure of urothelial plaques consisting of uroplakins. a — Electron microscopy of the umbilical mouse umbel cell surface. b — An image of the apical surface of a mouse umbrella cell containing urothelial plaques (P) with 16 nm hexagonal arrays of particles bound together by spherical hinge (H) regions.

Данные последних лет свидетельствуют, что комменсальные бактерии населяют поверхность слизистой мочевого пузыря, так же, как и кожу, и желудочно-кишечный тракт [2]. Представляет большой интерес исследование группы американских ученых во главе с D. Fouts (2012), которые, используя секвенирование гена 16S рРНК (16S рДНК) и метапротеомику, описали микробиом мочи здоровых людей и пациентов с патологией спинного мозга [1]. Полученные результаты данного исследования позволили авторам сделать ряд выводов:

1. Моча, собранная с помощью рутинного метода (путем свободного мочеиспускания из средней порции у здоровых индивидов или с помощью катетеризации мочевого пузыря у пациентов со спинальной патологией) не является стерильной;
2. Микробиом мочи как здорового человека, так и человека с спинальной патологией, различается в зависимости от пола;
3. Микробиом мочи здоровых людей с бессимптомной бактериурией отличается от микробиома пациентов со спинальной патологией и бессимптомной бактериурией;
4. Состояние микробиома мочи пациентов со спинальной патологией зависит от продолжительности заболевания и наличия мочевого катетера.

Предполагаются следующие основные механизмы защитного действия представителей нормального микробиома мочи в отношении профилактики инфекции мочевых путей:

- конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества и участки для адгезии;
- продукция бактериоцинов;
- предотвращение образования биопленки [6, 7].

Неспецифические факторы защиты слизистой оболочки мочевого пузыря

Слизистая мочевого пузыря контактирует с внешней средой, вследствие чего существует риск постоянного воздействия на нее патогенных микроорганизмов. Большую опасность инфицирования представляет анатомическая близость устья уретры к желудочно-кишечному тракту, колонизированному большим количеством микроорганизмов ($>10^{14}$ микробов), а у женщин еще и к слизистой оболочке влагалища, в котором находится собственная микробиота. Несмотря на это, мочевой пузырь обычно остается неинфицированным патогенами, отчасти благодаря неспецифическим факторам защиты [2].

Сила микции представляет собой один из механизмов пассивной защиты мочевого тракта. Некоторые бактерии способны использовать силу тока мочи при мочеиспускании для усиления их адгезии к уротелию. Фимбрии 1-го типа уропатогенной *E. coli* способны «раскручиваться» из их типичной спиральной структуры под воздействием силы тока жидкости [2, 8].

Предполагается, что удлинение фимбрий необходимо для противодействия силам тока мочи, возникающим во время микции и, возможно, для увеличения продолжительности бактериальной адгезии. E. Miller и соавт. (2006) на механоматематической модели продемонстрировали, что расправление пилей (фимбрий) под действием силы тока мочи оптимизирует силу на белке адгезине, что способствует прилипанию адгезина к его рецептору [2, 8].

Еще одним механизмом неспецифической защиты слизистой оболочки мочевого пузыря, подобно кишке, является **слий муцина**, состоящий из гликозаминогликанов и препятствующий бактериальному доступу к поверхности уротелиальной клетки. В мочевом пузыре слой муцина относительно тонкий, например по сравнению с поверхностью эпителия кишечника, где присутствуют более высокие концентрации комменсальной микробиоты [2, 9]. В исследовании С.И. Жданова (2011) в условиях экспериментального цистита у крыс изучен защитный эффект внутреннего применения комплексного препарата гликозаминогликанов в отношении повреждающему действию уксусной кислоты. У животных, получавших препарат глюкозаминогликанов, действие повреждающего фактора на слизистую оболочку мочевого пузыря выражено в значительно меньшей степени по сравнению с контролем [10].

Еще одним важным фактором неспецифической защиты мочевого пузыря от уропатогенов является постоянная и индуцированная экспрессия **секреторного иммуноглобулина А** и антимикробных пептидов, таких как β -дефензины и кателицидин (также известный как LL-37, или CAMP у людей и CRAMP у мышей) [2, 11, 12]. Секреторный иммуноглобулин А продуцируется локально в тканях слизистой оболочки и нейтрализует патогены и токсины [13].

β -Дефензины экспрессируются во всех эпителиальных клетках организма человека [14] и являются катионными антимикробными пептидами, которые воздействуют на мембрану бактериальных клеток [15].

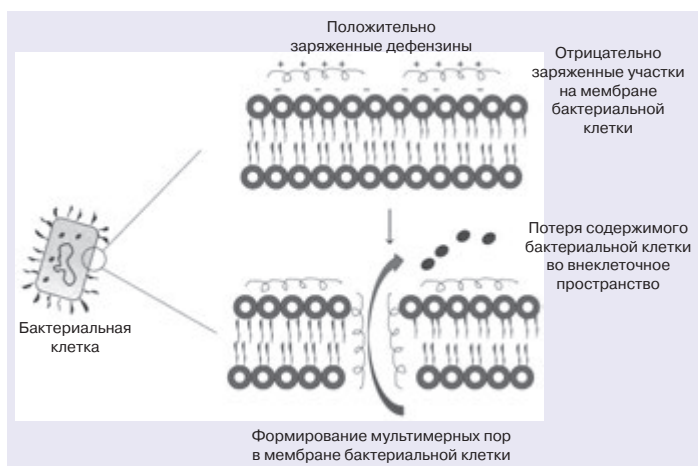


Рис. 3. Механизм антимикробного действия β -дефензинов человека (цит. по [17]).

Fig. 3. Mechanism of antimicrobial action of human β -defensins [17].

Положительно заряженные β -дефензины связываются с отрицательно заряженными участками на мембране бактериальных клеток. У грамотрицательных бактерий мишенью является липополисахарид, у грамположительных — тейхоиновая кислота. Кроме того, фосфолипиды мембран, присутствующие в структуре клеточной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, также служат мишенью для β -дефензинов. Что касается эукариотической клеточной мембраны, то она богата фосфолипидами (содержат фосфатидилхолин), которые являются цвиттер-ионами по своей природе, поэтому не подвергаются действию β -дефензинов [16]. Предполагается, что дефензины при взаимодействии с анионными липидами мембраны бактериальных клеток приводят к образованию мультимерных пор и повышению проницаемости мембраны. В результате бактериальная клетка теряет жизненно важное содержимое и погибает [17]. Механизм антимикробного действия β -дефензинов схематично представлен на рис. 3.

Дефензины могут присутствовать в тканях постоянно (например, человеческий β -дефензин-1 и β -дефензин-5) или активироваться при инфекции (например, человеческий β -дефензин-2) [18, 19]. Мышьиные и человеческие β -дефензины обладают переменной антимикробной активностью против грамотрицательных и грамположительных бактерий и защищают мочевой пузырь от колонизации уропатогенами. В экспериментальном исследовании G. Morrison и соавт. (2002) неинфицированные мыши, дефицитные по β -дефензину-1, имели значительно больше грамположительных бактерий в моче по сравнению с мышами дикого типа [20].

Единственным антимикробным пептидом семейства **кателицидина**, обнаруженным у людей, является LL-37. Он экспрессируется в эпителиальных клетках, выстилающих дыхательный, желудочно-кишечный и урогенитальный тракты, а также полость рта [21]. Наиболее вероятный механизм действия этого пептида — образование трансмембранных пор в липидных биослоях микробной клеточной мембраны. Точный механизм действия кателицидинов неясен, но известно, что некоторые члены этого семейства перекрывают мембрану бактериальных клеток ковроподобным образом и растворяют ее подобно моющему средству путем образования мицелл (рис. 4) [17]. Подобно дефензинам, кателицидины образуются в уротелиальных клетках и проявляют антимикробную активность по отношению к грамотрицательным бактериям. Экспериментальные исследования показали, что мыши с дефицитом кателицидина более восприимчивы к заражению уропатогенными бактериями [22].

К неспецифическим факторам защиты эпителия мочевого пузыря относится также **белок Tamm-Horsfall** (THP), который механически блокирует прикреп-

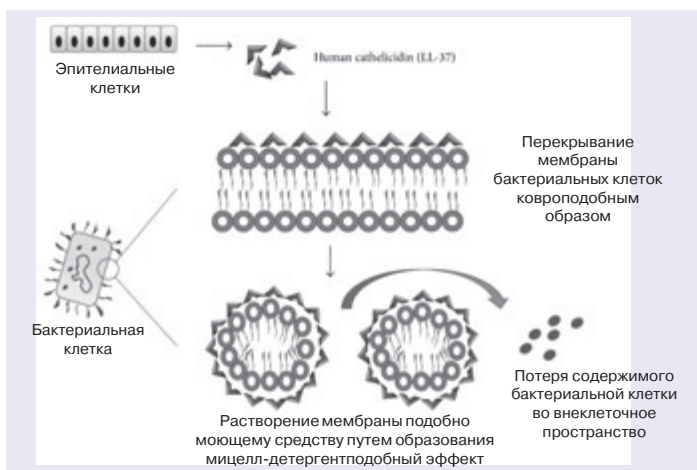


Рис. 4. Механизм антимикробного действия кателицидина человека (цит. по [17]).

Fig. 4. The mechanism of antimicrobial action of human tracheocin [17].

ление бактерий к уротелию [23]. В составе белка THP присутствует высокоманнозный участок, который обуславливает его способность связываться с фимбриями 1-го типа, тропными к маннозе. За счет этого белок THP ингибирует связывание фимбрий 1-го типа уропатогенной *E. coli* с уроплакинами (рис. 5).

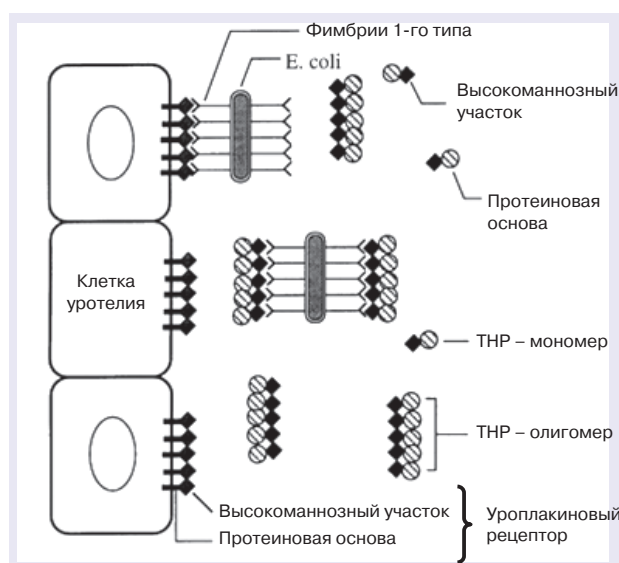


Рис. 5. Схематическое изображение механизма связывания белка THP через высокоманнозные участки с фимбриями 1-го типа уропатогенной *E. coli*.

Это связывание может эффективно блокировать связывание *E. coli* с уроплакиновыми рецепторами Ia и Ib. Таким образом, белок THP может действовать как растворимый аналог рецептора в моче и защищать уротелий от адгезии уропатогенной *E. coli* (цит. по [23]).

Fig. 5. Schematic depiction of the mechanism of binding of THP protein through high mannose areas with type 1 fimbria of uropathogenic *E. coli*.

This binding can effectively block the binding of *E. coli* to the uroplacin receptors Ia and Ib. Thus, the THP protein can act as a soluble receptor analog in the urine and protect urothelium from adhesion of uropathogenic *E. coli*. [23].

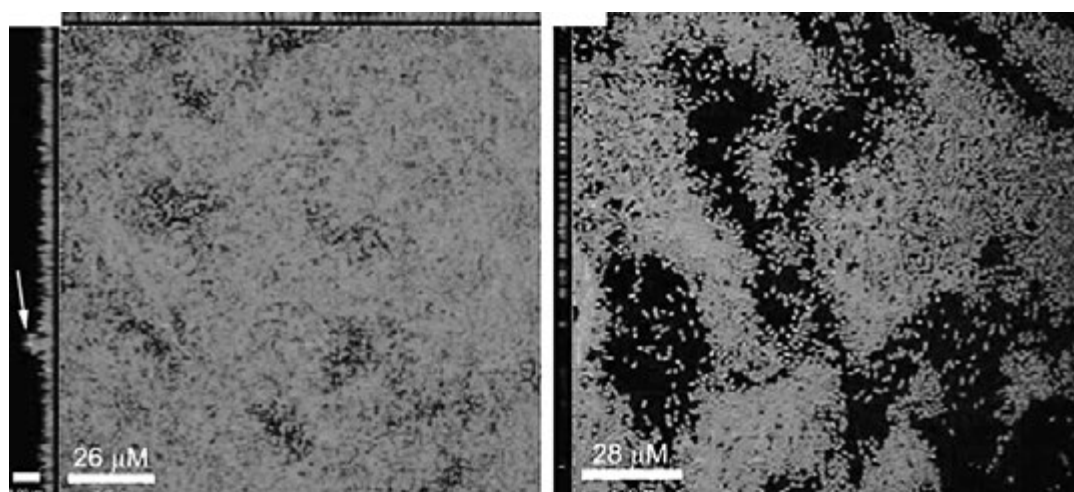


Рис. 6. Влияние маннозидов на рассеивание биопленки, измеренное с помощью конфокальной микроскопии биопленок штамма UTI89, выращенных в течение 24 ч (слева), затем инкубированных в течение дополнительных 16 ч в присутствии маннозидов (справа) (цит. по [27]).

Fig. 6. Effect of mannosides on biofilm dispersion, measured by confocal microscopy of UTI89 biofilms grown for 24 hours (left), then incubated for an additional 16 hours in the presence of mannosides (on the right) [27].

Посредством блокирования FimH-адгезина фимбрий белок TNP может препятствовать связыванию *E. coli* с поверхностными рецепторами уротелия. В эксперименте дефицитные по белку TNP мыши имели значительно более высокий уровень бактерий в моче и мочевом пузыре после инфицирования, а в некоторых случаях развившаяся у них инфекция даже приводила к летальному исходу [24].

Иммунные клетки слизистой мочевого пузыря

Как и большинство тканей организма человека, мочевой пузырь содержит резидентные иммунные клетки, готовые к встрече с микроорганизмами. Еще в начале 1980-х годов основные антиген-презентирующие клетки гистосовместимости класса II⁺ (клетки Штайнмана) были обнаружены в мочевом пузыре мышей, свиней и человека [2]. В настоящее время клетки CD11c⁺ и F480⁺ также обнаружены в мочевом пузыре мыши.

В дополнение к антигенпрезентирующим клеткам мочевой пузырь содержит резидентные αβ и γδ Т-клетки [25]. В ответ на развитие инфекции мочевых путей γδ Т-клетками экспрессируется интерлейкин-17. Однако он не имеет существенного значения в развитии адаптивных иммунных реакций на бактерии, что указывает на роль γδ Т-клеток во врожденной защите от инфекции в мочевом пузыре [2]. Связанные со слизистой оболочкой Т-клетки, обнаруженные в слизистой, играют важную роль в поддержании микробиоты и защите от инфекции в мочевом пузыре.

Современные перспективы лечения инфекции мочевых путей

Одним из перспективных методов терапии с использованием знаний о неспецифических факторах защиты уротелия от инфекций в будущем может стать генная терапия. В экспериментальной модели на крысах удалось индуцировать экспрессию β-дефензина-2 уротелием. Китайскими учеными была

проведена трансфекция гена человеческого β-дефензина-2 (hBD-2) в эпителиальные клетки мочевого пузыря человека и оценена его терапевтическая эффективность в модели инфекции мочевых путей у крыс после опосредованного липосомами переноса генов. В результате отмечено статистически значимое уменьшение количества уропатогенных бактерий в мочевом пузыре и снижение воспалительных показателей в течение первых 24 и 48 ч от момента инфицирования. Результаты данного исследования показывают, что индукция противомикробных молекул может быть стратегией уменьшения рецидивов инфекции мочевых путей [26].

Группа ученых из США представила экспериментальное исследование маннозидов в профилактике и лечении рецидивирующих инфекций мочевых путей. Они разработали низкомолекулярные соединения, называемые маннозидами, которые специфически ингибируют участок фимбрий 1-го типа FimH уропатогенной кишечной палочки, отвечающий за бактериальную колонизацию, инвазию и образование стойких внутриклеточных бактериальных сообществ в эпителии мочевого пузыря. Ученые оптимизировали эти соединения для перорального приема и продемонстрировали их эффективность при лечении хронических инфекций мочевых путей в доклинической мышинной модели, а также разрушение биопленок *E. coli* *in vitro* (рис.6). Эти соединения обладают терапевтической эффективностью при лечении инфекции мочевых путей после перорального введения *in vivo* [27].

Дальнейшее изучение этих подходов, а также разработка дополнительных методов иммуномодулирующей терапии необходимы для поиска альтернатив или эффективных дополнений к антибактериальному лечению.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., Pohl H., Knoblach S., Suh M.J., Huang S.T., Ljungberg I., Sprague B.M., Lucas S.K., Torralba M., Nelson K.E., Groah S.L. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med* 2012; 10: 174. DOI: 10.1186/1479-5876-10-174
2. Ingersoll M.A., Albert M.L. From infection to immunotherapy: host immune responses to bacteria at the bladder mucosa. *Mucosal Immunol* 2013; 6(6): 1041–1053. DOI: 10.1038/mi.2013.72
3. Wu X.R., Kong X.P., Pellicer A., Kreibich G., Sun T.T. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int* 2009; 75(11): 1153–1165. DOI: 10.1038/ki.2009.73
4. Shin K., Lee J., Guo N., Kim J., Lim A., Qu L., Mysorekar I.U., Beachy P.A. Hedgehog/Wnt feedback supports regenerative proliferation of epithelial stem cells in bladder. *Nature* 2011; 472(7341): 110–114. DOI: 10.1038/nature09851
5. Hicks R.M. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1975; 50: 215–246.
6. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда. Медицинский совет 2017; 19: 162–167. DOI: 10.21518/2079-701X-2917-19-162-167. [Zakharova I.N., Osmanov I.M., Mumladze E.B., Machneva E.B., Tambieva E.V., Bekmurzaeva G.B. Asymptomatic bacteriuria: a change in the conventional view. *Meditsinskij sovet* 2017; 19: 162–167. DOI: 10.21518/2079-701X-2917-19-162-167. (in Russ)]
7. Darouiche R.O., Hull R.A. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1400–1407. DOI: 10.1093/cid/cis639
8. Miller E., Garcia T., Hultgren S., Oberhauser A.F. The Mechanical Properties of *E. coli* Type 1 Pili Measured by Atomic Force Microscopy Techniques. *Biophys J* 2006; 91(10): 3848–3856. DOI: 10.1529/biophysj.106.088989
9. N'Dow J., Jordan N., Robson C.N., Neal D.E., Pearson J.P. The bladder does not appear to have a dynamic secreted continuous mucous gel layer. *J Urol* 2005; 173: 2025–2031.
10. Жданов С.И., Соболев В.Е. Защитные свойства гликозаминогликанов к повреждающему действию уксусной кислоты при экспериментальном цистите. Вестник аграрной науки 2011; 33(6): 92–94. [Zhdanov S.I., Sobolev V.E. Protective properties of glycosaminoglycans to the damaging effect of acetic acid in experimental cystitis. *Vestnik agrarnoj nauki* 2011; 33(6): 92–94. (in Russ)]
11. Nielsen K.L., Dynesen P., Larsen P., Jakobsen L., Andersen P.S., Frimodt-Møller N. Role of Urinary Cathelicidin LL-37 and Human β -Defensin 1 in Uncomplicated *Escherichia coli* Urinary Tract Infections. *Infect Immun* 2014; 82(4): 1572–1578. DOI: 10.1128/IAI.01393-13
12. Svanborg-Eden C., Svennerholm A.M. Secretory immunoglobulin A and G antibodies prevent adhesion of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun* 1978; 22: 790–797.
13. Macpherson A.J., McCoy K.D., Johansen F.E., Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol* 2008; 1: 11–22. DOI: 10.1038/mi.2007.6
14. Dale B.A., Krisanaprakornkit S. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity. *J Oral Pathol Med* 2001; 30(6): 321–327.
15. Kagan B.L., Ganz T., Lehrer R.I. Defensins: a family of antimicrobial and cytotoxic peptides. *Toxicology* 1994; 87(1–3): 131–149.
16. Weinberg A., Krisanaprakornkit S., Dale B.A. Epithelial antimicrobial peptides: review and significance for oral applications. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9(4): 399–414.
17. Hans M., Madaan Hans V. Epithelial Antimicrobial Peptides: Guardian of the Oral Cavity. *Int J Pept* 2014; 2014: 370297. DOI: 10.1155/2014/370297
18. Hiratsuka T., Nakazato M., Ihi T., Minematsu T., Chino N., Nakanishi T., Shimizu A., Kangawa K., Matsukura S. Structural analysis of human beta-defensin-1 and its significance in urinary tract infection. *Nephron* 2000; 85(1): 34–40.
19. Spencer J.D., Hains D.S., Porter E., Bevins C.L., Di Rosario J., Becknell B., Wang H., Schwaderer A.L. Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract. *PLoS One* 2012; 7(2): e31712. DOI: 10.1371/journal.pone.0031712
20. Morrison G., Kilanowski F., Davidson D., Dorin J. Characterization of the mouse beta defensin 1, Defb1, mutant mouse model. *Infect Immun* 2002; 70: 3053–3060.
21. Dale B.A., Kimball J.R., Krisanaprakornkit S., Roberts F., Robinovitch M., O'Neal R., Valore E.V., Ganz T., Anderson G.M., Weinberg A. Localized antimicrobial peptide expression in human gingiva. *J Periodont Res* 2001; 36(5): 285–294.
22. Chromek M., Slamová Z., Bergman P., Kovács L., Podracká L., Ehrén I., Hökfelt T., Gudmundsson G.H. et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 2006; 12(6): 636–641. DOI: 10.1038/nm1407
23. Pak J., Pu Y., Zhang Z.T., Hasty D.L., Wu X.R. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001; 276(13): 9924–9930.
24. Bates J.M., Raffi H.M., Prasad K., Mascarenhas R., Laszik Z., Maeda N., Hultgren S.J., Kumar S. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004; 65(3): 791–797.
25. Christmas T.J. Lymphocyte sub-populations in the bladder wall in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1994; 73(5): 508–515.
26. Zhao J., Wang Z., Chen X., Wang J., Li J. Effects of intravesical liposome-mediated human beta-defensin-2 gene transfection in a mouse urinary tract infection model. *Microbiol Immunol* 2011; 55(4): 217–223. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2011.00315.x
27. Cusumano C.K., Pinkner J.S., Han Z., Greene S.E., Ford B.A., Crowley J.R., Henderson J.P., Janetka J.W., Hultgren S.J. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3(109): 109ra115. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003021

Поступила 25.01.18

Received on 2018.01.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Сенсибилизация к аллергенам домашних животных

А.Н. Пампура, Е.Е. Варламов, Н.Г. Конюкова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Sensitization to allergens of domestic animals

A.N. Pampura, E.E. Varlamov, N.G. Konyukova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

В настоящее время сенсибилизация к ингаляционным аллергенам домашних животных абсолютно правомерно считается одним из ключевых факторов риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы, а также в значительной степени определяет формирование тяжелых форм atopического дерматита и респираторных аллергозов. Особое значение имеет тот факт, что в отличие от других триггеров элиминация аллергенов домашних животных зачастую связана с внутренним сопротивлением со стороны пациентов.

В статье изложены современные данные о распространенности сенсибилизации, свойствах и клиническом значении основных аллергенов кошки и собаки, изложены подходы к проведению элиминационных мероприятий.

Ключевые слова: дети, аллергические заболевания, аллергены кошки, аллергены собаки, домашние животные, компонентная диагностика, *Fel d 1*, *Fel d 2*, *Can f 1*, *Can f 5*, липокаины.

Для цитирования: Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Сенсибилизация к аллергенам домашних животных. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 22–26. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-22-26

At present, sensitization to airborne allergens in domestic animals is absolutely rightly considered one of the key risk factors for the development of allergic rhinitis and bronchial asthma, as well as largely determines the development of severe forms of atopical dermatitis and respiratory allergosis. Of particular importance is the fact that, unlike other triggers, the elimination of allergens in domestic animals is often associated with internal resistance from patients.

The article presents the current data on the prevalence of sensitization, the properties and clinical significance of the main allergens of cats and dogs, outlines approaches to conducting elimination activities.

Key words: children, allergic diseases, cat allergens, dog allergens, domestic animals, component diagnostics, *Fel d 1*, *Fel d 2*, *Can f 1*, *Can f 5*, lipocalins.

For citation: Pampura A.N., Varlamov E.E., Konyukova N.G. Sensitization to allergens of domestic animals. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(2): 22–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-22-26

В настоящее время сенсибилизация к ингаляционным аллергенам домашних животных абсолютно правомерно считается одним из ключевых факторов риска аллергического ринита/бронхиальной астмы и в значительной степени определяет развитие тяжелых форм atopического дерматита и респираторных аллергозов [1–3]. При этом, в отличие от других причин, вызывающих у больных симптомы аллергических заболеваний, в случае гиперчувствительности к аллергенам домашних животных элиминация последних зачастую связана с внутренним сопротивлением со стороны больных и их родственников, считающих домашних питомцев полноценными

членами семьи. Безусловно, различные аспекты рассматриваемой проблемы связаны с огромным количеством безосновательных утверждений, ведущих к неадекватной профилактике и терапии, а также негативно отражающихся на социальной активности больных и их семей.

Факторы, обуславливающие формирование IgE-опосредованной сенсибилизации и в дальнейшем развитие клинических проявлений аллергии к ингаляционным аллергенам домашних животных, условно можно разделить на три группы: характеристики субъекта, особенности экспозиции аллергена, дополнительные воздействия. К характеристикам субъекта относятся генетическая предрасположенность, возраст ребенка при первом и последующем контактах с аллергеном, наличие других аллергических и неаллергических заболеваний и т.д. Эффект от воздействия аллергенов животных связан с биологической активностью аллергена; длительностью, режимом и интенсивностью экспозиции [4]. Например, у собственников кошек значительно повышен риск сенсибилизации к аллергенам *Fel d 1* и *Fel d 4*, но не к *Fel d 2*. При этом выявляется взаимосвязь между длительностью содержания кошек и развитием

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Варламов Евгений Евгеньевич — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Конюкова Наталья Георгиевна — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог педиатрического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

сенсibilизации к Fel d 1, Fel d 4, но не к Fel d 2 [5]. К дополнительным факторам можно отнести экспозицию других аллергенов, в том числе млекопитающих, микроорганизмов, эндотоксинов и т.д.

Вероятность формирования сенсibilизации выше в случае высокой концентрации аллергенов животных. Уровень аллергенов кошки и собаки примерно в 50–200 раз выше в жилищах с домашними животными, чем в случае отсутствия в них питомцев. По данным онлайн-опроса, более 27 000 человек из 22 стран, 56% населения в мире имеют хотя бы одного питомца (собаки, кошки, птицы, рыбы и др.). Владельцев кошек и собак больше всего (в среднем по всему миру 23 и 33% соответственно). По результатам данного опроса в РФ 57 и 29% владельцев жилищ соответственно являются собственниками этих животных.

Необходимо отметить, что в последние годы, наряду с общепризнанными домашними питомцами, все более популярными становятся другие млекопитающие — кролики, морские свинки, хорьки, песчанки, мыши, хомяки, обезьяны, шиншиллы и т.д. Считается, что в США и Европе в 5% жилищ имеется небольшое животное [6]. Однако о концентрации аллергенов этих животных в домах пока неизвестно. Вместе с тем доказано, что наличие sIgE к аллергенам традиционных питомцев (кошка, собака) резко повышает вероятность развития сенсibilизации к аллергенам других млекопитающих. Кроме того, существует достаточно обоснованное мнение о схожем спектре аллергенов у традиционных и «новых» питомцев: липокаины, альбумины, секретоглобины.

Около 50% лиц, сенсibilизированных к аллергенам наиболее распространенных домашних животных (кошки/собаки), подвергаются непосредственному воздействию этих животных в доме. В то время как приблизительно 50% сенсibilизированных к аллергенам кошки и собаки не являются собственниками этих животных.

Среди владельцев кошек 17% имеют позитивные прик-тесты с экстрактом аллергена кошки [7]. Однако только 5% собственников собак имеют позитивные прик-тесты с аллергеном собаки, что значительно ниже в сравнении с хозяевами кошек [8]. Таким образом, можно с определенными допущениями говорить о более высоком потенциале аллергенов кошки в сравнении с аллергенами собаки. Среди детей с бронхиальной астмой сенсibilизация к аллергенам кошки выявляется у 41% больных, к аллергенам собаки — у 21% [9].

Сенсibilизация к аллергенам кошки и собаки может иметь место и у здоровых субъектов. Так, в немецком исследовании, включившем более 7000 здоровых взрослых, установлено, что sIgE к аллергену как кошки, так и собаки выявляются у 7% [10].

Частота распространенности сенсibilизации к аллергенам животных нарастает в течение детства.

В популяционной когорте (BAMSE study) частота выявления сенсibilизации к аллергенам животных возросла с 5,7% в возрасте 3–6 лет до 17,2% в возрасте 14–17 лет. Сенсibilизация к аллергену кошки увеличилась с 6,4 до 19,0%; к аллергену собаки — с 4,8 до 22,6%; аллергену лошади — с 3,1 до 10,6% [11].

С точки зрения разработки первичной профилактики ингаляционной аллергии особый интерес приобретают исследования взаимосвязи экспозиции аллергенов и развития сенсibilизации или толерантности. Так, сенсibilизация к аллергенам кошки может развиваться у субъектов, проживающих в домах без питомцев, если в районе достаточное количество домов с кошками [12]. Если животные находятся в относительно малом количестве домов в районе (<10%), экспозиция аллергенов в домах без кошек может приводить к повышению распространенности сенсibilизации. В то же время если кошки присутствуют в большинстве домов, уровень аллергена в школах и жилищах не собственников питомцев может быть достаточным для индукции толерантности [13]. Вместе с тем в настоящее время явно недостаточно информации для рекомендаций по созданию общественной системы профилактики развития аллергии к домашним животным.

Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве исследований оценивается наличие сенсibilизации — специфических IgE к аллергенам животных. В то же время далеко не у всех индивидумов с наличием специфических IgE имеет место аллергия, которая определяется как появление воспроизводимых симптомов, индуцированных экспозицией соответствующего аллергена в дозах, к которым толерантны неаллергики, а патогенез этих реакций опосредуется иммунными механизмами. В реальных условиях реакции к аллергенам животных могут возникать при определенных ситуациях: ингаляция при прямом контакте с животным, ингаляция при непрямом контакте с загрязненным окружением, контактно через кожу, при укусах животных.

Оценка взаимосвязи сенсibilизации к аллергенам домашних животных и аллергических заболеваний достаточно сложна и требует значительных усилий. Например, при оценке прогностического значения sIgE к аллергенам собаки в отношении развития бронхиальной астмы необходимо учитывать наличие сенсibilизации к аллергенам других млекопитающих в окружении, климат, присутствие и уровень аллергенов клещей домашней пыли и плесени, размеры жилищ и т.д. Развитие биотехнологий (синтез рекомбинантных аллергенов, создание компонентной диагностики, чипов и т.д.) позволило принципиально изменить взгляд на формирование гиперчувствительности к ингаляционным аллергенам домашних животных; комплексно оценить ассоциацию клинических проявлений аллергических

заболеваний в условиях экспозиции соответствующих аллергенов; разработать показания к профилактике и оптимальной терапии, в том числе аллергенспецифической.

Важнейшие ингаляционные аллергены млекопитающих могут быть квалифицированы на пять групп протеинов: липокалины, секретоглобулины, калликреины, латерины, альбумины. Ингаляционные аллергены млекопитающих обнаруживаются в сыворотке, перхоти, шерсти, слюне, моче, фекалиях. Причем аллергенный состав различен в зависимости от происхождения аллергена (например, эпителий или слюна).

Наиболее распространенным домашним питомцем, вызывающим аллергию, является кошка (табл. 1). Fel d 1 является наиболее широко изученным ингаляционным аллергеном животного происхождения с точки зрения его молекулярной структуры, IgE-реактивности, Т-клеточных реакций, аэродинамических свойств, распределения в окружающей среде, связи между экспозицией аллергена и развитием аллергических заболеваний. IgE к Fel d 1 выявляются у 90% индивидуумов, сенсibilизированных к аллергенам кошки. Fel d 1 — относится к семейству белков-секретоглобинов; он представляет собой тетрамерный гликопротеин, образованный двумя нековалентно связанными гетеродимерами. Биологическая функция этого крупного аллергена остается неизвестной. Fel d 1 продуцируется слюнными, анальными, слюнными железами и переносится на мех с помощью груминга. Большая часть ингаляционного Fel d 1 ассоциирована с крупными частицами (более 9 мкм), однако около 23% ингаляционного Fel d 1 находится на маленьких частицах (менее 4,7 мкм в диаметре), которые остаются в воздухе в течение нескольких дней, тем самым способствуя распространению аллергена. Частицы малого размера (менее 5 мкм), несущие Fel d 1, могут достигать бронхиол малого размера и соответственно индуцировать бронхообструкцию. Дети-астматики с аллергией на кошку имеют более высокий уровень sIgE Fel d 1 в сравнении с боль-

ными с изолированным аллергическим ринитом. Fel d 1 представляется маркером повышенного риска развития бронхиальной астмы [14]. Необходимо подчеркнуть, что при наличии sIgE к Fel d 1 высока вероятность реакций и к другим кошачьим (львы, тигры и т.д.).

Fel d 2 (сывороточный альбумин) реагирует с IgE 15–40% больных с аллергией к кошке. Fel d 2 является причиной синдрома «кошка—свинина», который обусловлен перекрестной реактивностью альбуминов различных млекопитающих (Fel d 2, nSus s, Can f 3 и Bos d 6). Необходимо подчеркнуть, что указанный синдром достаточно редок и имеет место у 1–3% больных с сенсibilизацией к аллергену кошки. Обычно синдром проявляется крапивницей или анафилаксией после употребления свинины; иногда невозможно точно установить связь между симптомами и употреблением соответствующего продукта. Приблизительно у 20% из этих больных реакции возникают и при употреблении говядины.

Сенсibilизация к Fel d 2 ассоциирована с более тяжелыми респираторными симптомами [2]. Высокий уровень Fel d 2 ассоциирован с атопическим дерматитом у детей.

Fel d 5 и Fel d 6, (IgA и IgM соответственно) могут быть причиной анафилаксии/крапивницы, возникающей через 3–6 ч после употребления говядины, свинины, баранины. Данная отсроченная реакция обусловлена наличием эпитопов олигосахаридов (галактоза-альфа-1,3-галактозы) на данных аллергенах кошки. Причем первичная сенсibilизация в этом случае обычно происходит после укуса некоторыми иксодовыми клещами [3].

Эпитопы олигосахаридов (галактоза-альфа-1,3-галактозы) располагаются на ряде протеинов млекопитающих, не относящихся к приматам. sIgE к олигосахаридам не ассоциируются с аллергическим поражением респираторного тракта.

В отличие от аллергии к кошке, которая почти полностью связана с сенсibilизацией к аллергену Fel d 1, профиль сенсibilизации к аллергенам собаки неоднороден (табл. 2). На сегодняшний день

Таблица 1. Краткая характеристика аллергенов кошки

Table 1. Summary characteristic cat's allergens

Аллерген	Молекулярная масса, кД	Молекула	Количество больных с IgE реактивностью, %
Fel d 1	18	Утероглобин	>90
Fel d 2	69	Альбумин	14–30
Fel d 3	11	Цистатин	10
Fel d 4	22	Липокалин	63
Fel d 5	28, 64	IgA	38
Fel d 6	28,94	IgM	Неизвестна
Fel d 7	17,5	Липокалин	37
Fel d 8	24	Латеринподобный белок	19

Таблица 2. Краткая характеристика аллергенов собаки
Table 2. Summary characteristic dog's allergens

Аллерген	Молекулярная масса, кД	Молекула	Количество больных с IgE реактивностью, %
Can f 1	18–25	Липокалин	41–75
Can f 2	19–27	—"	22–30
Can f 3	66	Альбумин	16–30
Can f 4	16–18	Липокалин	35–60
Can f 5	28	Калликреин	70
Can f 6	27–29	Липокалин	23–61
Can f 7	16	Узнавание MD2-молекулы	10–20

выявлено семь аллергенов собаки. Известно, что частота сенсibilизации к определенным аллергенам собаки варьирует в различных географических регионах. К семейству белков липокалинов принадлежат Can f 1, Can f 2, Can f 4 и Can f 6. Can f 3 относится к альбуминам и имеет достаточно высокую перекрестную реактивность с альбуминами других животных. Can f 5 — простатический калликреин — был описан как андрогензависимый белок, вырабатываемый клетками предстательной железы. Источником Can f 5 являются исключительно самцы. Can f 5 — главный аллерген собаки; приблизительно в 40% у сенсibilизированных к нему больных отсутствует sIgE к другим компонентам аллергена собаки. Высокий уровень сенсibilизации к Can f 1, Can f 2, Can f 5 служит сильным предиктором астматических симптомов, возникающих при контакте с собакой [15].

Примечательно, что в группе больных, имеющих комбинированную сенсibilизацию к аллергену собаки и кошки, специфические IgE к Can f 6 обнаруживаются в 61% случаев [16]. Вероятно, с этим аллергеном частично связана перекрестная реактивность к нескольким источникам аллергенов: кошка, собака, лошадь.

Особый интерес представляет влияние изменения экспозиции аллергена на прогноз дальнейшего течения заболевания. Уровень sIgE снижается после удаления питомца, однако это снижение незначительно связано с клиническими проявлениями [17]. Описано, что у части пациентов уменьшается интенсивность клинического ответа в условиях постоянной высокой экспозиции релевантного аллергена. Например, пациенты, сенсibilизированные к аллергенам кошки, могут быть толерантны даже к экспозиции Fel d 1 выше 44 мкг в 1 г пыли, однако они имеют тенденцию к возникновению тяжелых респираторных симптомов после периода без воздействия релевантного аллергена [18].

Наиболее радикальным и абсолютно общепризнанным мероприятием в лечении больных, имеющих сенсibilизацию к ингаляционным аллергенам домашних животных, является удаление питомца из дома. Однако это далеко не всегда возможно и, кроме того, аллергены длительно присутствуют

в помещении даже после удаления животного. В связи с этим проводятся различные мероприятия по снижению концентрации животных аллергенов, которые до настоящего времени не обладают доказанной клинической эффективностью. К этим мерам относится: купание животных не реже 2 раз в неделю (снижение количества Fel d 1 и Can f 1); запрет на нахождение питомцев в спальне; использование очистителей воздуха с HEPA-фильтрами и пылесосов (снижение уровня эпителиальных аллергенов), использование ткани для подушек, покрывал, матрасов с порами размером менее 6 мкм. Кроме того, в ночное время возможна работа прибора, создающего ламинарный поток воздуха в ближайшем окружении пациента (накоплена достаточно значимая доказательная база).

Понимание многомерности сенсibilизации к ингаляционным аллергенам млекопитающих позволяет критично рассмотреть возможность существования гипоаллергенных животных («гипоаллергенная кошка», «гипоаллергенная собака»). Так, уровень Can f 1 в образцах шерсти собак «гипоаллергенных» пород не ниже, чем у «негипоаллергенных» пород (лабрадор, пудель, эрдельтерьер, испанская водяная и т.д.) [19]. Необходимо подчеркнуть, что возможность создания гипоаллергенных пород является коммерчески направленным проектом, который не имеет ничего общего с реальными проблемами больных. Создание «гипоаллергенных питомцев», несмотря на наличие достаточно активного маркетинга, проводимого рядом компаний, не имеет научного обоснования [20]. Аллергенспецифическая иммунотерапия аллергенами домашних животных интенсивно разрабатывается и уже применяется в ряде стран, но, к сожалению, пока лечебные аллергены (собака, кошка) не зарегистрированы в РФ [21].

Таким образом, анализ профиля сенсibilизации к ингаляционным аллергенам домашних животных в совокупности с клиническими данными и оценкой контактов больного с релевантными аллергенами животных позволяет принципиально оптимизировать профилактику и терапию аллергических заболеваний, а также способствует разработке новых методов терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pyrhönen K., Näyhä S., Läärä E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26(3): 247–255. DOI: 10.1111/pai.12369
2. Asarnoj A., Hamsten C., Wadén K., Lupinek C., Andersson N., Kull I. *et al.* Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(3): 813–821. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.052
3. Konradsen J.R., Fujisawa T., van Hage M., Hedlin G., Hilger C., Kleine-Tebbe J. *et al.* Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(3): 616–625. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.026
4. Emara M., Royer P.J., Abbas Z., Sewell H.F., Mohamed G.G., Singh S. *et al.* Recognition of the major cat allergen Fel d 1 through the cysteine-rich domain of the mannose receptor determines its allergenicity. *J Biol Chem* 2011; 286: 13033–13040. DOI: 10.1074/jbc.M111.220657
5. Ihuoma H., Belgrave D.C., Murray C.S., Foden P., Simpson A., Custovic A. Cat ownership, cat allergen exposure, and trajectories of sensitization and asthma throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 28: S0091–6749(17)31653-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.030
6. Liccardi G., Bilò M.B., Manzi F., Piccolo A., Di Maro E., Salzillo A. What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 47(5): 163–167.
7. Gergen P.J., Elliott L., Zeldin D.C. Prevalences of positive skin test response to 10 common allergens in the US population: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 377–383. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.05.017
8. Arbes S.J., Basak P., Arayata R., Brensilver J. Prevalence of specific aeroallergen sensitivity on skin prick test in patients with allergic rhinitis in Westchester County. *The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology* 2008; 6: 2.
9. Gruchalla R.S., Pougracic J., Plant M., Evans R., Vissness C.M., Walter M. *et al.* Inner City Asthma Study: Relationship among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 478–485. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.006
10. Haftenberger M., Laußmann D., Ellert U., Kalcklöss M., Langen U. *et al.* Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food llergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 687–697. DOI: 10.1007/s00103-012-1658-1
11. Wickmann M., Asarnoj A., Tillander H., Andersson N., Bergström A., Kull I. *et al.* Childhood-toadulthood evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 580–582. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.009
12. Svanes C., Heinrich J., Jarvis D., Chinn S., Omenaas E., Gulsvik A. *et al.* Pet-keeping in childhood and adult asthma and hay fever: European community respiratory health survey. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 289–300. DOI: 10.1067/mai.2003.1596
13. Custovic A., Hallam C.L., Simpson B.M., Craven M., Simpson A., Woodcock A. Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 537–539. DOI: 10.1067/mai.2001.118599
14. Konradsen J.R., Nordlund B., Onell A., Borres M.P., Gronlund H., Hedlin G. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: Refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 187–192. DOI: 10.1111/pai.12198
15. Bjerg A., Winberg A., Berthold M., Mattsson L., Borres M.P., Rönmark E. A population based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 557–563. DOI: 10.1111/pai.12422
16. Almqvist C., Wickman M., Perfetti L., Berglund N., Rénström A., Hedren M. *et al.* Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 694–698. DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.2006114
17. Perfetti L., Hebert J., Lapalme Y., Ghezze H., Gautrin D., Malo J.L. Changes in IgE-mediated allergy to ubiquitous inhalants after removal from or diminution of exposure to the agent causing occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 66–73. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00193.x
18. Moral de Gregorio A., Carretero Anibarro P., Mateo Borrega M., Zapata Yébenes J. Principales alérgenos de interior. *Tratado de Alergología*. 2ª ed. Tomo I. Madrid: Ergón, 2015; 287–310.
19. Vredegoor D.W., Willemse T., Chapman M.D., Heederik D.J., Krop E.J. Can f 1 levels in hair and homes of different dog breeds: lack of evidence to describe any dog breed as hypoallergenic. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(4): 904–909. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.013
20. Butt A., Rashid D., Lockey R.F. Do hypoallergenic cats and dogs exist? childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Ann Allergy Asthma* 2012; 108(2): 74–76. DOI: 10.1016/j.anai.2011.12.005
21. Virtanen T. Immunotherapy for pet allergies. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 28: 1–8. DOI: 10.1080/21645515.2017.1409315

Поступила 01.02.18

Received on 2018.02.01

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Клинические проявления нарушений клеточного энергообмена при соматических заболеваниях у детей

И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, А.А. Ильина

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Clinical manifestations of disorders of cellular energy metabolism in somatic diseases in children

I.I. Ivanova, S.F. Gnusayev, A.A. Ilyina

Tver State Medical University, Tver, Russia

Изложены современные взгляды на энергетический обмен в живой клетке, представлены сведения о механизмах его реализации в норме и при патологии. Подробно освещены способы диагностики нарушений внутриклеточной энергетики, включающие оценку активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови, уровня общего и связанного карнитина с использованием методов фотоэлектроколориметрии и жидкостной тандемной хроматомасс-спектрометрии. Описаны основные клинические проявления митохондриальных нарушений: патологические проявления со стороны мышечной и центральной нервной систем, сердца, других соматических органов, полисистемность поражений. Авторы анализируют сведения медицинской литературы последних лет о состоянии энергетического обмена при разной патологии у детей: при митохондриальных заболеваниях, патологии пищеварительного тракта, мочевыделительной системы, вегетососудистой дистонии и др. Приведены данные о способах коррекции нарушений энергетического обмена с использованием энерготропной терапии. Убедительно показано, что при митохондриальных нарушениях необходимы препараты L-карнитина в виде монотерапии или в комплексе с другими лекарственными средствами.

Ключевые слова: дети, митохондриальные нарушения, митохондриальные заболевания, дисплазия соединительной ткани, L-карнитин, энерготропная терапия.

Для цитирования: Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Ильина А.А. Клинические проявления нарушений клеточного энергообмена при соматических заболеваниях у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 27–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-27-33

The article presents current views on energy metabolism in a living cell, information on the mechanisms of its implementation in norm and in pathology. The methods of diagnostics of intracellular energy disturbances including the assessment of mitochondrial enzymes activity in blood lymphocytes, the level of total and bound carnitine using photoelectrocolorimetry and liquid tandem chromatomass spectrometry methods are discussed in detail. The main clinical manifestations of mitochondrial disorders are described: pathological manifestations on the part of the muscular and central nervous systems, the heart, other somatic organs, the polysystemic nature of lesions. The authors analyze the recent medical publications on the state of energy metabolism in different pathologies in children: with mitochondrial diseases, pathology of the digestive tract, urinary system, vegetovascular dystonia, etc. Data on the ways of correction of energy metabolism disorders using the energy-rich therapy are presented. It is convincingly shown that mitochondrial disorders require L-carnitine preparations in the form of monotherapy or in combination with other drugs.

Key words: children, mitochondrial disorders, mitochondrial diseases, connective tissue dysplasia, L-carnitine, energy-rich therapy.

For citation: Ivanova I.I., Gnusayev S.F., Ilyina A.A. Clinical manifestations of disorders of cellular energy metabolism in somatic diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(2): 27–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-27-33

Энергетический обмен — сложный комплекс процессов, обеспечивающий все стороны жизнедеятельности живой материи. Он включает химические и физико-химические реакции как в организме в целом, так и на уровне отдельной клетки. В последнее время современная медицина уделяет все большее внимание процессам, лежащим в основе клеточного энергообеспечения, происходящим в митохондриях. Основной функцией этих органелл является выработка энергии из поступающих в ци-

топлазму продуктов обмена веществ. Именно в них осуществляется клеточное дыхание, окисляются вещества, полученные в результате анаэробного брожения и высвобождается большое количество энергии, аккумулируемой преимущественно в АТФ. Нарушения процессов нормального обмена веществ в митохондриях называются митохондриальной недостаточностью.

Процессы энергообеспечения универсальны во всех клетках организма. Это приводит к огромной вариативности клинических проявлений митохондриальной недостаточности в зависимости от преимущественного вовлечения в патологический процесс того или иного органа, ткани. Клинические симптомы включают спектр от повышения утомляемости до тяжелых энцефалопатий и полиневропатий при поражении нервной системы, от умеренных нарушений ритма до дилатационных кардиомиопатий

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Иванова Ирина Игоревна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета

Гнусаев Сергей Федорович — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета ТГМУ

Ильина Анна Андреевна — ординатор кафедры педиатрии педиатрического факультета ТГМУ

170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

в кардиологии, от небольшой мышечной слабости до грубых миопатических изменений в миологии. Аналогичные проявления можно найти и в других системах организма. Во всех случаях в основе проблем лежит замедление биохимических реакций в митохондриях. Гипоксия, интоксикация еще больше тормозят указанные процессы. Образующиеся в таких условиях в повышенном количестве свободные радикалы не успевают инактивироваться антиоксидантными системами и повреждают митохондрии, усугубляя энергетические нарушения, приводя в конечном счете к апоптозу и некрозу клеток.

Впервые нарушения обмена веществ, вызванные дисфункцией митохондрий, повреждающие тканевое дыхание, были описаны в середине XX века. В настоящее время известно уже более 200 заболеваний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами в органеллах, в основе которых в качестве этиологических или патогенетических факторов лежит митохондриальная недостаточность. К ним относятся сахарный диабет, рахит, синдром хронической усталости, гликогенозы, печеночная недостаточность, проксимальная тубулопатия, мигрень, панцитопения, наследственные нарушения соединительной ткани и многие другие. Чаще всего клинические проявления в различных сочетаниях наблюдаются со стороны центральной и периферической нервной систем, скелетной и кардиальной мышечной ткани, органов чувств, желез внутренней и внешней секреции. Это могут быть низкая толерантность к физическим нагрузкам, быстрая утомляемость, слабость, мышечная гипотония, гипотрофия, миопатический синдром, задержка умственного развития, судороги, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, нарушения сердечной проводимости, зрения и слуха, обмена веществ [1, 2].

Наряду с белками и углеводами, основными источниками энергии в клетке являются жиры. Одной из важнейших стадий получения из них энергии является окисление жирных кислот в митохондриях с последующим синтезом АТФ. Уровень синтеза АТФ зависит от поступления жирных кислот внутрь данных органелл. Ключевым участником этого процесса считается L-карнитин, находящийся в тканях в форме L-стереоизомера. L-карнитин представляет собой низкомолекулярное соединение, производное аминокислотной кислоты. Он транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю мембраны митохондрий в матрикс. Там, в матриксе, происходит их β -окисление с образованием ацетил-КоА, служащего субстратом для цикла Кребса и последующего синтеза АТФ, холина и его эфиров, из которых образуется ацетилхолин [2, 3]. Доказано участие L-карнитина в синтезе Т- и В-лимфоцитами немедиаторного внутриклеточного ацетилхолина. Последний взаимодействует с соот-

ветствующими рецепторами на макрофагах селезенки, ингибируя активность воспалительного медиатора фактора некроза опухоли-альфа, ответственного за развитие системного воспаления [4]. Ацетилхолин, являясь медиатором как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, обеспечивает приспособление организма к влиянию факторов внешней среды [5]. Установлено благоприятное влияние L-карнитина на эндотелий сосудов. Выявлена его способность восстанавливать эндотелиальную функцию и предупреждать ремоделирование сосудов, обусловленное снижением продукции оксида азота [2].

Недостаточное поступление жирных кислот в митохондрии сказывается на последующих процессах, сопровождающихся выработкой энергии; в результате активизируется использование в качестве источника энергии глюкозы. На эти реакции тратится больше кислорода, что приводит к гипоксии тканей и возникновению порочного круга нарушений биохимических процессов [3, 6].

В организме человека синтезируется только 10-20% необходимого количества карнитина в печени и почках из предшественника с участием аминокислот лизина, метионина и ряда ферментов в присутствии витаминов С, В, ионов железа. Образовавшийся карнитин транспортируется в скелетные мышцы и миокард, его ткани-хранилища, где активно происходит обмен жиров. 80-90% необходимого количества карнитина должно поступать извне. В настоящее время меню взрослого человека обеспечивает лишь треть его потребностей в карнитине, в основном за счет мясомолочных и рыбных продуктов (отсюда его название от «карнис» — «мясо»).

В настоящее время в популяции распространен вторичный дефицит данного биологически активного вещества. Причины кроются как в нарушениях его эндогенного синтеза, усвоения из продуктов питания, обмена в организме, недостаточном поступлении с пищей, так и в усиленном выведении через почки или пищеварительный тракт. В норме карнитин практически полностью реабсорбируется в почках. Выведение его из организма усиливается при стрессовых ситуациях, инфекционных заболеваниях, нарушении функции почечных канальцев, патологии печени, кишечника [7].

Митохондриальные нарушения можно диагностировать с помощью биохимических и генетических методов. Биохимическая диагностика проще, дешевле и, как правило, чувствительнее. Наиболее часто используемые исследовательские методики в настоящее время — фотоэлектроколориметрия и более точная жидкостная тандемная хромато-масс-спектрометрия. В России разработан скрининг метод выявления нарушений клеточного энергообмена по активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови. В основе лежит представление о том,

что они отражают полисистемные изменения всего организма. Оценивается активность ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ), альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), глутаматдегидрогеназы, размеры их гранул, оптическая плотность, уровень кластообразования [1, 3, 8].

О нарушении процессов клеточного энергообмена косвенно или прямо свидетельствуют метаболический ацидоз, повышение в крови содержания лактата, пирувата натощак и после нагрузки глюкозой, изменение соотношения лактат/пируват, активация перекисного окисления липидов, увеличение экскреции ряда органических кислот, снижение содержания общего карнитина. Общий карнитин крови составляет сумму свободного (70–80%) и связанного видов (20–30%). В норме уровень свободного карнитина в крови составляет 20–60 мкмоль/л. Его показатели отражают освобождение данного вещества из эндогенного пула. Связанный карнитин представлен ацилкарнитинами, в основном ацетилкарнитином C_2 (85%). Информативно изучение отношения связанного и свободного карнитина — карнитиновый коэффициент, обычно он не превышает 0,6. Его увеличение при сохранении в пределах референтных значений уровня общего карнитина говорит об относительной недостаточности свободного карнитина [2].

Приведенные выше данные о различных отклонениях не являются специфическими, отличаются вариативностью и могут встречаться как при митохондриальной недостаточности, так и при других заболеваниях. В целом 15–20% детей имеют умеренные нарушения клеточной энергетики. Они могут не проявляться в виде самостоятельных заболеваний, однако сказываются на характере течения других болезней [2].

В литературе можно встретить результаты многочисленных исследований у детей разного возраста и при разной патологии. Так, показано, что у новорожденных и особенно недоношенных детей имеется физиологическая недостаточность карнитина [9, 10]. По данным работы, проведенной в НИИ педиатрии и детской хирургии г. Москвы, из 100 детей, поступивших в генетическую клинику с недифференцированными нарушениями физического и нервно-психического развития, у 49 выявлены нарушения клеточного энергообмена [11]. Энергетический дефицит на фоне обменных нарушений, дисфункции коры надпочечников выявлен у пациентов и с гипотрофией, и с ожирением. При гипотрофии 1–2-й степени у детей выявлено снижение активности СДГ, α -ГФДГ, повышение активности кислой фосфатазы [3]. По сути схожие изменения (снижение активности СДГ и α -ГФДГ) у детей с ожирением [12]. Выявленные изменения при гипотрофии авторы расценивают как проявление снижения окислительно-восстановительных процессов в лимфоцитах, нарушения состояния клеточных мембран и усиления процессов катаболизма в клетках.

По данным другого исследования, у детей с вегетативными расстройствами отмечалось снижение активности митохондриальных ферментов СДГ, α -ГФДГ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [13].

При наследственных болезнях соединительной ткани, при митохондриальных заболеваниях встречается умеренное снижение содержания общего и свободного карнитина в крови, накопление ацилкарнитинов, высокий уровень лактата, повышенное отношение лактат/пируват после нагрузки глюкозой [14, 15]. У детей с дисплазией соединительной ткани выявлены значительные нарушения в энергетическом обмене, вторичный энергетический дефицит, признаки окислительного стресса и гипоксии [15–20]. У них отмечено повышение уровня лактата (нередко с развитием лактат-ацидоза), ЛДГ, снижение активности СДГ лимфоцитов [21]. Развитие окислительного стресса при дисплазии соединительной ткани у детей подтверждается снижением резистентности мембран эритроцитов, увеличением содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой в сыворотке крови, что свидетельствует об активации перекисного окисления липидов [22]. Изменения газотранспортной функции проявляются в увеличении уровня 2,3-дифосфоглицерата, что свидетельствует о недостаточной оксигенации. Кроме того, у детей с дисплазией соединительной ткани выявлено снижение уровня пировиноградной кислоты, что отражает срыв адаптационных возможностей эритроцитов в обеспечении тканей адекватным содержанием кислорода [6, 17]. Все это способствует прогрессированию основной симптоматики, создавая неблагоприятный фон.

Исследование системы антиоксиданты—прооксиданты показало, что при дисплазии соединительной ткани отмечается активация ферментов первой линии защиты — супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах и церулоплазмине, что, очевидно, является реализацией действия механизмов долговременной адаптации систем антиоксидантной защиты крови в условиях гипоксии и окислительного стресса. Оценка спектра липопротеинов указывает на глубокие нарушения транспорта липидов: увеличение окислительной модификации липопротеинов и снижение содержания β -фракции. Изменения активности лейкоцитарной эластазы, α_2 -макроглобулина, суммарной активности сериновых протеиназ и антипротеолитического потенциала крови несут информацию о наличии повреждения и могут рассматриваться как диагностические маркеры дисплазии соединительной ткани [23].

В пищеварительном тракте больших затрат требует сократительная функция, поэтому логично ожидать ее нарушений на фоне митохондриальной недостаточности [24]. Группа авторов сравнила состояние показателей энергетического обмена у подростков с эндоскопически позитивной гастроэзофагеаль-

ной рефлюксной болезнью и без нее [25]. Оказалось, что средние показатели лактата, пирувата и карнитина находились в пределах нормы у детей обеих групп. Это свидетельствует об отсутствии грубых расстройств тканевой энергетики, но при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в целом все показатели были выше. Абсолютные значения свободного карнитина превышали норму у 41% детей основной группы. Связанный карнитин и карнитиновый коэффициент не выходили за пределы нормы во всех группах, но были выше у детей с эзофагитами. Отношение лактат/пируват в несколько раз превышало норму в основной группе со значительной разницей относительно контроля. Авторы делают вывод о том, что нарушения моторики пищеварительного тракта являются показанием для выявления энергодифицитного диатеза у детей.

При патологии со стороны мочевыделительной системы, а именно при обструктивных нефропатиях, пузырно-мочеточниковом рефлюксе, аномалиях развития и др., большинство авторов обнаруживают снижение активности фермента α -ГФДГ, отражающее дефект анаэробных энергетических процессов в целом [11, 26].

В связи с высокой распространенностью нарушений энергетического обмена энерготропная терапия показана при широком круге состояний — при митохондриальных заболеваниях, «вторичных» митохондриальных нарушениях на фоне другой патологии, а также для профилактики возможных осложнений у пациентов с энергодифицитным диатезом. Энерготропными считаются препараты, которые действуют на внутриклеточные окислительные процессы, в первую очередь в митохондриях. Доказано, что молекулы лекарств, благодаря сложному комплексу транспортных систем данных органелл, способны проникать внутрь митохондрий [4].

Исторически предпринимались попытки использования в лечении пациентов препаратов карнитина в разных формах. Оказалось, что ацетил-L-карнитин (эфирная форма L-карнитина, к которому добавлена ацетильная группа), достаточно легко проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому его использование может быть оправдано при поражении ЦНС (болезнь Альцгеймера, энцефалопатия различной природы, отставание психического развития у детей, повышенная умственная утомляемость). В то же время данная форма карнитина в 2–4 раза быстрее, чем L-карнитин, выводится через почки. Поэтому при необходимости системного воздействия на организм предпочтение следует отдать препаратам L-карнитина, которые позволяют поддерживать общий карнитин в плазме на более высоком уровне и дольше по сравнению с ацетил-L-карнитином.

L-карнитин используется у детей при заболеваниях сердца, гипотрофии, снижении мышечного тонуса и многих других состояниях. Приведем неко-

торые примеры результатов исследований. Так, у новорожденных, перенесших церебральную ишемию, после 2–3 курсов L-карнитина улучшились показатели вариабельности сердечного ритма [27, 28]. У недоношенных детей с гипотрофией на фоне лечения увеличились среднесуточные прибавки массы тела, нормализовались показатели физического и психомоторного развития [9, 10].

У спортсменов, испытывающих повышенные физические нагрузки, прием L-карнитина способствовал уменьшению размеров левого желудочка сердца и восстановлению исходно нарушенной систолической функции (фракции выброса) [29]. Доказана эффективность энерготропной терапии у детей с пролапсом митрального клапана [30].

Нередко препараты L-карнитина назначаются при вегетативных расстройствах у детей и подростков. При доминировании одного из отделов вегетативной нервной системы заметно повышаются энергетические потребности организма, что приводит к развитию гипоксии тканей, внутриклеточному ацидозу и энергетическому дефициту [6]. Т.Н. Накостенко и соавт. включили в свое исследование 50 часто болеющих детей в возрасте 5–10 лет с разными вариантами вегетососудистой дистонии [13]. В лечении использовалась комбинация 20% элькара и пантогама в общепринятых дозах в течение 1 мес. В результате терапии отмечено улучшение когнитивных и эмоциональных функций, параметров вегетативного гомеостаза, показателей активности митохондриальных ферментов. Авторы делают вывод, что в целом данный комплекс лекарств эффективен. Наиболее выраженные положительные тенденции получены у детей с нормотонической вегетативной реактивностью [5]. При асимпатикотоническом варианте, когда наблюдались менее выраженные положительные сдвиги в результате лечения, резервные возможности организма оцениваются как более низкие и во многом исчерпанные [13].

По мнению Е.В. Неудихина, препараты L-карнитина, обладающие и энерготропной, и трофотропной активностью, оказались теми уникальными лекарственными средствами, применение которых обосновано при альтернативных состояниях, например при вегетативных дисфункциях как по симпатикотоническому, так и по ваготоническому типам, а также при хронических расстройствах питания у детей, сопровождающихся как недостаточной, так и избыточной массой тела. При этом оптимизируется соотношение анаболических и катаболических процессов, повышается стрессоустойчивость организма [5].

Нередко в терапии используется сочетание L-карнитина с коэнзимом Q_{10} . Показан положительный эффект данного комплекса препаратов при гастроинтестинальных заболеваниях (целиакия, муковисцидоз, синдром раздраженного кишечника), анемиях, рахите, патологии почек (туберозный

склероз, гидронефроз, гиперактивный мочевого пузыря), сердца (миокардиодистрофии, кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма), в комплексной терапии кожных заболеваний и др. [25, 31–36]. Так, у низкорослых детей с неэндокринными наследственными заболеваниями после проведения нескольких курсов указанной комплексной терапии отмечено увеличение длины тела на 6–7 см в год.

L-карнитин обладает «сигнальным» эффектом, т.е. для оказания лечебного действия молекула вещества не должна попадать в каждую клетку и митохондрию. Для активизации энергетических процессов в организме, ликвидации их дисбаланса достаточно поступления физиологических доз карнитина [2].

Необходимо помнить, что действие данного вещества зависит и от биологических ритмов организма. Так, при назначении препаратов L-карнитина в утренние часы они усиливают энерготропные, в первую очередь катаболические процессы в организме, в вечерние – трофотропные, анаболические [3]. Поэтому при избыточной массе тела данные препараты рекомендуется назначать в первой половине дня, по возможности сочетая их с физическими нагрузками; при недостаточной массе – в вечерние часы.

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что клеточный энергодефицит является довольно часто встречающимся состоянием у детей.

Он сопровождает многие соматические заболевания, в определенной степени замедляя выздоровление и создавая неблагоприятный фон, встречается при митохондриальных нарушениях. Сочетание поражения ЦНС, сердца и мышц является показанием к обследованию на митохондриальные заболевания. Энергодефицитный диатез – термин, который все чаще можно встретить в современной медицинской литературе [2, 20]. Под ним подразумевается в конечном счете, дисфункция митохондрий различной степени выраженности, которая может реализоваться клинической симптоматикой. Соответственно патология миокарда и мышечная гипотония, нарушения моторики пищеварительного тракта, патология ЦНС, выраженные нарушения в работе вегетативной нервной системы, дисплазия соединительной ткани и многие другие состояния являются показанием к определению состояния клеточного энергообмена у детей. При выявлении его нарушений показаны препараты L-карнитина в виде монотерапии или в комплексе с другими лекарственными средствами. Эти лекарства должны назначаться с учетом биологических ритмов организма. Препараты L-карнитина обладают уникальными свойствами сочетать в себе энерготропное и трофотропное действия. Следовательно, они могут применяться при различной патологии, требующей соответствующей коррекции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Думова С.В., Чугунова О.В. Коррекция внутриклеточного энергообмена у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития. *Педиатрия* 2016; 95(1): 17–23. [Dumova S.V., Chugunova O.V. Correction of intracellular energy metabolism in premature neonates with intrauterine growth retardation. *Pediatrya* 2016; 95(1): 17–23. (in Russ)]
2. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: ИД МЕДПРАКТИКА-М 2011; 288. [Suhorukov V.S. Study of mitochondrial pathology. Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2011; 288. (in Russ)]
3. Неудухин Е.В. Целесообразность использования препаратов карнитина при лечении хронических расстройств питания у детей. *Практика педиатра* 2015; 2: 48–52. [Neudahin E.V. The feasibility of using preparations of carnitine in the treatment of chronic eating disorders in children. *Praktika pediatra* (Current Pediatrics) 2015; 2: 48–52. (in Russ)]
4. Fujii T., Takada-Takatori Y., Kawashima K. Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: expression of an independent, non-neuronal cholinergic system in lymphocytes and its clinical significance immunotherapy. *J Pharmacol Sci* 2008; 106: 186–192.
5. Неудухин Е.В., Талицкая О.Е. О целесообразности использования препаратов карнитина при лечении синдрома вегетативной дистонии у детей. *Практика педиатра* 2017; 1: 38–45. [Neudahin E.V., Talickaya O.E. The feasibility of using preparations of carnitine in the treatment of vegetative dystonia syndrome in children. *Praktika pediatra* (Current Pediatrics) 2017; 1: 38–45. (in Russ)]
6. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Степурина Л.Л., Пшеничникова И.И., Воробьева А.С., Кузнецова О.А. Вегетативная дистония в практике педиатра. *Медицинский совет* 2015; 14: 98–104. [Zaharova I.N., Tvorogova T.M., Stepurina L.L., Pshenichnikova I.I., Vorob'eva A.S., Kuznetsova O.A. Vegetative dystonia in pediatric practice. *Meditsinskij sovet* 2015; 14: 98–104. (in Russ)]
7. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 57(4/2): 4–13. [Caregorodcev A.D., Suhorukov V.S. Mitochondrial medicine – problems and challenges. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 57(4/2): 4–13. (in Russ)]
8. Волков В.П., Гладилін Г.П., Джоджуа А.Г., Захарченко М.В., Кондрашова М.Н., Литвинова Е.Г. и др. Инновационные методы диагностики в медицине. Под ред. В.П. Волкова. Новосибирск: СибАК 2013; 150. [Volkov V.P., Gladilin G.P., Dzhodzhuia A.G., Zaharchenko M.V., Kondrashova M.N., Litvinova E.G. et al. Innovative methods of diagnosis in medicine. V.P. Volkov (ed.). Novosibirsk: SibAK 2013; 150. (in Russ)]
9. Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Роль L-карнитина в лечении постнатальной гипотрофии у недоношенных детей после выписки из неонатологического стационара. *Вопр практич педиатр* 2017; 12(3): 7–12. [Ledyayev M.Ya., Zayachnikova T.E. The role of L-carnitine in the treatment of postnatal malnutrition in preterm infants after discharge from neonatal hospital. *Vopr praktich pediatr* 2017; 12(3): 7–12. (in Russ)]
10. Тумаева Т.С., Балькова Л.А., Пиксайкина О.А., Гарина С.В., Титкова О.Е. Недоношенные дети, рожденные посредством кесарева сечения: динамика состояния в раннем возрасте при использовании в составе комплексной терапии препарата левокарнитина. *Вопр практич педиатр* 2016; 11(2): 31–37. [Tumaeva T.S., Balykova L.A., Piksajkina O.A., Titkova O.E. Недоношенные дети, рожденные посредством кесарева сечения: динамика состояния в раннем возрасте при использовании в составе комплексной терапии препарата левокарнитина. *Vopr praktich pediatr* 2016; 11(2): 31–37. (in Russ)]

- Garina S.V., Titkova O.E. Premature infants born through caesarean section: changes in the state at an early age when used in the complex therapy of the drug of l-carnitine. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2016; 11(2): 31–37. (in Russ)]
11. Брин И.Л., Неудажин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. М: ИД МЕДПРАКТИКА-М 2015; 112. [Brin I.L., Neudahin E.V., Dunajkin M.L. Carnitine in Pediatrics: research and clinical practice. Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2015; 112. (in Russ)]
 12. Гришкевич Н.Ю., Манчук В.Т., Савченко А.А. Особенности метаболизма и морфологического состава лимфоцитов крови у детей с ожирением. 1-й Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2002; 74. [Grishkevich N.Yu., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Characteristics of metabolism and morphological composition of blood lymphocytes in children with obesity. First All-Russian Congress «Modern Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery». Moscow 2002; 74. (in Russ)]
 13. Накостенко Т.Н., Ключников С.О., Сухоруков В.С. Коррекция нарушений вегетативного гомеостаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей. *Вестн педиатр, фармакол и нутрициол* 2007; 4(1): 25–29. [Nakostenko T.N., Klyuchnikov S.O., Suhorukov V.S. Correction of disorders of autonomic homeostasis and intracellular energy metabolism in frequently ill children. *Vestn pediatri, farmakol i nutritiol* 2007; 4(1): 25–29. (in Russ)]
 14. Николаева Е.А. Митохондриальные болезни у детей: клинические проявления, возможности диагностики и лечения. Учебное пособие. Москва 2017; 88. [Nikolaeva E.A. Mitochondrial diseases in children: clinical manifestations, diagnostics and treatment. Tutorial. Moscow 2017; 88. (in Russ)]
 15. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб: Элби-СПб 2009; 704. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia: a Guide for physicians. SPb: EHLbi-SPb 2009; 704. (in Russ)]
 16. Гнусаев С.Ф., Иванова И.И., Самошкина Л.К., Шкворова В.В., Лисицина С.В. Особенности течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей с малыми аномалиями сердца. *Практика педиатра* 2016; 3: 5–9. [Gnusaev S.F., Ivanova I.I., Samoshkina L.K., Shkvorova V.V., Lisicina S.V. Features of flow of diseases of the cardiovascular system in children with minor heart anomalies. *Praktika pediatri* 2016; 3: 5–9. (in Russ)]
 17. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю., Герасимов Н.А., Солдатова И.А. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 57(4): 103–111. [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Koval' N.Yu., Gerasimov N.A., Soldatova I.A. Metabolic aspects of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 57(4): 103–111. (in Russ)]
 18. Ивянский С.А., Балькова Л.А., Шекина Н.В., Ариткина А.А., Варлашина К.А., Широкова А.А. и др. Нарушения соединительной ткани у детей и подростков, занимающихся спортом. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2016; 4: 94–101. [Ivyanskij S.A., Balykova L.A., Shchekina N.V., Aritkina A.A., Varlashina K.A., Shirokova A.A. et al. Disorders of connective tissue in children and adolescents involved in sports. *Consilium Medicum. Pediatriya* 2016; 4: 94–101. (in Russ)]
 19. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н., Алимova И.Л., Антонова Н.С., Апенченко Ю.С. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. *Педиатрия* 2014; 93(5): Приложение: 1–40. [Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Abbakumova L.N., Alimova I.L., Antonova N.S., Apenchenko Yu.S. et al. Inherited and multifactorial disorders of connective tissue in children: diagnostic algorithms and management. The project of the Russian recommendations. *Pediatriya* 2014; 93(5): Suppl: 1–40. (in Russ)]
 20. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава 2009; 140. [Chemodanov V.V., Krasnova E.E. Peculiarities of disease in children with connective tissue dysplasia. Ivanovo: GOU VPO IvGMA Roszdrazva 2009; 140. (in Russ)]
 21. Хрущева Н.А., Сафронова Л.Е., Андреева Д.М., Миронова Н.В. Особенности течения патологии органов мочевой системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. В кн.: *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы*. Вып. 1. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семьячкиной. М–Тверь–СПб: РГ ПРЕ100 2010; 295–302. [Hrushcheva N.A., Safonova L.E., Andreeva D.M., Mironova N.V. Features of flow of diseases of the urinary system on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. In: *Pediatric aspects of connective tissue dysplasia: achievements and perspectives*. Issue 1. S.F. Gnusaev, T.I. Kadurina, A.N. Semyachkina (eds). Moscow–Tver'–SPb: RG PRE100 2010; 295–302. (in Russ)]
 22. Смирнова Е.В., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В. Особенности течения эрозивного гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани. *Вопр соврем педиатр* 2006; 5(4): 122–129 [Smirnova E.V., Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V. Peculiarities of erosive gastroduodenitis in children with connective tissue dysplasia. *Vopr sovrem pediatri* 2006; 5(4): 122–129 (in Russ)]
 23. Сависко А.А., Василенок А.В. Особенности метаболических процессов, характеристики кардиогемодинамики у детей и подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. В кн.: *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы*. Вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семьячкиной. М–Тверь–СПб: РГ ПРЕ100 2011; 250–255 [Savis'ko A.A., Vasilenok A.V. Peculiarities of metabolic processes, characteristics of cardiac hemodynamics in children and adolescents with the syndrome of connective tissue dysplasia of heart. In: *Pediatric aspects of connective tissue dysplasia: achievements and perspectives*. Issue 2. S.F. Gnusaev, T.I. Kadurina, A.N. Semyachkina (eds). Moscow–Tver'–SPb: RG PRE100 2011; 250–255 (in Russ)]
 24. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С., Капустина Л.В., Герасимов Н.А., Солдатова И.А. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. *Вопр современ педиатр* 2012; 11(5): 50–55. [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Apenchenko Yu.S., Kapustina L.V., Gerasimov N.A., Soldatova I.A. Features of diseases of the digestive tract in children with connective tissue dysplasia. *Vopr sovrem pediatri* 2012; 11(5): 50–55. (in Russ)]
 25. Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П. Митохондриальная дисфункция у детей с рефлюкс-эзофагитом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(2): 88–92. [Ziganshina A.A., Suhorukov V.S., Bulatov V.P. Mitochondrial dysfunction in children with reflux esophagitis. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2017; 62(2): 88–92. (in Russ)]
 26. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю. Особенности течения болезней мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани. *Рос педиатр журн* 2012; 4: 32–36. [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Koval' N.Yu. Features of flow of diseases of the urinary system in children with connective tissue dysplasia. *Ros pediatrich zhurn* 2012; 4: 32–36. (in Russ)]
 27. Узунова А.Н., Назарова М.В. Влияние эрготропной терапии на показатели вариабельности сердечного ритма у детей с церебральной ишемией. *Педиатрия* 2015; 94(5): 51–57. [Uzunova A.N., Nazarova M.V. The influence of ergotropic of therapy on indices of heart rate variability in children with cerebral ischemia. *Pediatriya* 2015; 94(5): 51–57. (in Russ)]

28. Гарина С.В., Балыкова Л.А., Назарова И.С., Белкина Н.Р., Глухова Е.С. Постгипоксическая кардиопатия новорожденных: новые возможности лечения. Педиатрия 2017; 96(1): 28–36. [Garina S.V., Balykova L.A., Nazarova I.S., Belkina N.R., Gluhova E.S. Posthypoxic cardiopathy in newborns: new treatment options. *Pediatrics* 2017; 96(1): 28–36. (in Russ)]
29. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Чигинева К.Н. Актуальные проблемы медицинского сопровождения детского спорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(2): 6–11. [Balykova L.A., Iyanskij S.A., Chigineva K.N. Actual problems of medical support of children's sports. *Ros vestn perinatol i pediater* 2017; 62(2): 6–11. (in Russ)]
30. Баедилова М.Т., Суменко В.В., Сухоруков В.С., Лебедева С.Е., Трусова О.Ю. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(1): 74–80. [Baedilova M.T., Sumenko V.V., Suhorukov V.S., Lebed'kova S.E., Trusova O.YU. The effectiveness energotropic therapy in cellular energy metabolism in children with mitral valve prolapse. *Ros vestn perinatol i pediater* 2017; 62(1): 74–80. (in Russ)]
31. Каламбет Е.И., Османов И.М., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И., Хавкин А.И. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция при заболеваниях органов пищеварения у детей. Вopr практич педиатр 2012; 2: 69–72. [Kalambet E.I., Osmanov I.M., Suhorukov V.S., Shabel'nikova E.I., Khavkin A.I. Violation of cellular energy metabolism and their correction in diseases of the digestive system in children. *Vopr praktich pediater* 2012; 2: 69–72. (in Russ)]
32. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q₁₀ у подростков. Вopr современ педиатр 2008; 7(4): 102–104. [Klyuchnikov S.O., Il'yashenko D.A., Klyuchnikov M.S. The rationale for the use of L-carnitine and coenzyme Q₁₀ in adolescents. *Current Pediatrics (Vopr Sovremen Pediater)* 2008; 7(4): 102–104. (in Russ)]
33. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Захарова И.Н., Тарасова А.А., Хрунова К.М. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2008; 53(6): 21–29. [Korovina N.A., Tvorogova T.M., Zaharova I.N., Tarasova A.A., Hrunova K.M. The effectiveness of therapy energotropic vegetative dystonia with cardiac changes in children and adolescents. *Ros vestn perinatol i pediater* 2008; 53(6): 21–29. (in Russ)]
34. Гончарова О.В., Куранов Г.В. Современные подходы к лечению часто болеющих детей. Практика педиатра 2016; 1: 44–48. [Goncharova O.V., Kuranov G.V. Modern approaches to the treatment of frequently ill children. *Praktika pediater* 2016; 1: 44–48. (in Russ)]
35. Доронина Т.Н., Черкасов Н.С. Показатели карнитинового и аминокислотного обмена у детей с врожденными пороками сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57(1): 31–32. [Doronina T.N., Cherkasov N.S. Indicators of carnitine and amino acid metabolism in children with congenital heart defects. *Ros vestn perinatol i pediater* 2012; 57(1): 31–32. (in Russ)]
36. Parich S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *J Genet Med* 2015; 17(9): 689–701. DOI: 10.1038/gim.2014.177.

Поступила 01.01.18

Received on 2018.01.01

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Состояние и перспективы заместительной почечной терапии у детей в Республике Беларусь

С.В. Байко¹, А.В. Сукало^{1,2}

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь,

²Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь

Condition and perspective of renal replacement therapy (RRT) in children in the Republic of Belarus

S. V. Bayko¹, A. V. Sukalo^{1,2}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Belarusian National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

Цель исследования: оценить встречаемость, распространенность и исходы терминальной хронической почечной недостаточности у детей в Беларуси, возрастной и половой состав пациентов, этиологию почечных заболеваний, приведших к терминальной стадии болезни. В исследование включен 121 ребенок, получавший заместительную почечную терапию на 1 января 2007 г., и все последующие новые пациенты, начавшие данную терапию до 31 декабря 2016 г.

Результаты. Встречаемость терминальной хронической почечной недостаточности у детей в возрасте 0–14 лет в Республике Беларусь за период 2007–2016 гг. составила 7 (6; 8) случаев в год [4,8 (4,2; 5,2) на миллион детского населения соответствующего возраста (мднsv)] и в возрасте 0–17 лет за период 2009–2016 гг. — 11 (9; 12) случаев в год [5,6 (4,8; 6,8) на 1 мднsv]. Распространенность терминальной хронической почечной недостаточности за период с 2007 по 2016 г. увеличилась на 31,7% в группе 0–14 лет [с 26 пациентов (18,3 на 1 мднsv) до 38 пациентов (24,1 на 1 мднsv)] и на 46,7% в группе 0–17 лет [с 37 пациентов (21 на 1 мднsv) до 57 пациентов (30,8 на 1 мднsv)]. Основная причина терминальной хронической почечной недостаточности — врожденные аномалии почек и мочевых путей (44,6% случаев). На 31 декабря 2016 г. 75,4% детей были трансплантированы, 15,8% получали перитонеальный диализ и 8,8% гемодиализ. Пятилетняя летальность на заместительной почечной терапии составила 17,9 на 1000 пациенто-лет, а основная причина смерти (50%) — инфекционные осложнения.

Выводы. Встречаемость терминальной хронической почечной недостаточности у детей в Беларуси соответствует средним данным Европейского регистра, распространенность при этом ниже, но с постоянным ростом. Сохраняется низкая летальность пациентов, получавших заместительную почечную терапию, и высокая трансплантационная активность с недостаточным числом додиализных трансплантаций.

Ключевые слова: дети, терминальная почечная недостаточность, встречаемость, распространенность, летальность, трансплантация, перитонеальный диализ, гемодиализ.

Для цитирования: Байко С.В., Сукало А.В. Состояние и перспективы заместительной почечной терапии у детей в Республике Беларусь. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 34–41. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-34-41

Objective: to assess the incidence, prevalence and outcomes of end-stage renal disease (ESRD) in children in Belarus, age and gender of patients, etiology of renal diseases leading to ESRD. The study included 121 children, who received RRT as of January 01, 2007 and all subsequent new patients, who started this therapy before December 31, 2016.

Results. The incidence of ESRD in children in Belarus aged 0–14 years for the period 2007–2016 was 7 (6; 8) cases per year (4.8 (4.2; 5.2) per million age related population (pmarp)) and at the age of 0–17 years for the period 2009–2016 — 11 (9; 12) cases per year (5.6 (4.8; 6.8) pmarp). The prevalence of ESRD during the period from 2007 to 2016 increased by 31.7% in the group of 0–14 years [from 26 patients (18.3 pmarp) to 38 (24.1 pmarp) patients], and by 46.7% aged 0–17 [from 37 (21 pmarp) to 57 (30.8 pmarp)]. The main cause of ESRD was congenital abnormality of kidneys and urinary tract (44.6% of cases). As of December 31, 2016, 75.4% of children were transplanted, 15.8% received peritoneal dialysis and 8.8% — hemodialysis. 5 year RRT mortality rate was 17.9 deaths per 1000 patient-years and main course of death was infection complications (50%).

Conclusions. The incidence of ESRD in children in Belarus corresponds to the average of ESPN/ERA–EDTA Register, the prevalence is lower, but with a constant growth. The low mortality rate of patients on RRT and high transplantation activity with insufficient number of preemptive transplantations is maintained.

Key words: children, end-stage renal disease (ESRD), incidence, prevalence, mortality, transplantation, peritoneal dialysis, hemodialysis.

For citation: Bayko S.V., Sukalo A.V. Condition and perspective of renal replacement therapy (RRT) in children in the Republic of Belarus. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(2): 34–41 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-34-41

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности встречается очень редко в детском возрасте [1]. Несмотря на малочисленность пациентов с данной патологией, необходим постоянный

мониторинг новых случаев, требующих начала заместительной почечной терапии, и общего количества детей, постоянно получающих данную терапию. Все это связано с высокой финансовой затратностью

© Байко С.В., Сукало А.В., 2018

Адрес для корреспонденции: Байко Сергей Валерьевич — к.м.н., доц. 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5860-856X

Сукало Александр Васильевич — д.м.н., профессор, академик НАН

Беларуси, заместитель председателя президиума НАН Беларуси, зав. 1-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета

220016 Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83

как диализных технологий и трансплантации, так и лечения развивающихся осложнений у детей в процессе их использования.

Первой доступной методикой заместительной почечной терапии у детей в Республике Беларусь стал гемодиализ, первый сеанс которого был проведен в конце 1996 г., а в мае 1997 г. на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска открыт Республиканский центр детской нефрологии и гемодиализа. С 2002 г. в практику центра внедрен метод постоянного амбулаторного перитонеального диализа, который позволил сохранять жизнь детям с периода новорожденности, а с 2004 г. — метод автоматического перитонеального диализа, что существенно облегчило родителям уход за ребенком и улучшило качество жизни пациентов [2].

Первые трансплантации почки детям в республике начали выполняться с 1995 г., однако большинство из них закончилось неудачно, что затормозило развитие этой службы на долгие годы. До 2008 г. пересадки почек были единичными и проводились только подросткам, небольшое количество детей было прооперировано за рубежом (в основном в России). В начале 2008 г. проблема детской трансплантологии в Республике Беларусь была озвучена представителям ISN (International Society of Nephrology), результатом чего стало включение педиатрической программы по пересадке почки в уже существовавший проект сестринской программы ISN между трансплантационными центрами г. Оксфорда (Великобритания) и г. Минска. За основу была взята модель детской клиники в г. Бирмингеме (Великобритания), суть которой заключалась в следующем:

1. Операции по пересадке почки детям проводятся в многопрофильной детской больнице, имеющей отделения нефрологии, диализа, урологии, реанимации.
2. При проведении трупной трансплантации в клинику приезжает взрослый трансплантолог (имеющий опыт проведения таких операций детям) с трансплантатом и проводит оперативное вмешательство.
3. При проведении родственной трансплантации забор органа выполняется во взрослой клинике, затем он доставляется в детский госпиталь, где и пересаживается ребенку.
4. Преимуществом этой модели является то, что все происходит в детской больнице, имеющей высококвалифицированный медицинский персонал, подготовленный к решению возможных осложнений в до-, пери- и постоперационном периодах: интенсивная терапия и реанимация, проведение заместительной почечной терапии (гемодиализа, перитонеального диализа, вено-венозной гемо(диа)фильтрации), плазмафереза, выполнение нефробиопсии графта и т.д..
5. Около 20% пересадок почек сопровождается необходимостью проведения урологических операций

(удаление почек, энтеро- или уретероцистоаугментация, формирование континентной цистокутанеостомы с использованием аппендикса (операция Митрофанова) и др., что невозможно без участия опытного детского уролога.

6. Иммуносупрессивная терапия у детей имеет свои особенности, с которыми наиболее успешно справляются детские нефрологи.
7. Для организации такой службы требуются минимальные финансовые вложения, так как имеющегося оборудования достаточно для проведения операций.

Для успешной реализации детской программы по трансплантации почки потребовалось решение ряда вопросов:

1. Создание мультидисциплинарной команды специалистов: трансплантолога, детского уролога, нефролога и анестезиолога-реаниматолога для осуществления полного контроля за ребенком на всех этапах лечения.
2. Организация стажировки врачей в клиниках Великобритании (г. Оксфорд и г. Бирмингем) с целью отработки этапов пред-, пери- и постоперационного ведения пациентов.
3. Подготовка протокола ведения детей на этапах терапии с учетом опыта ведущих европейских центров трансплантации [3].
4. Урологическая коррекция врожденных аномалий мочевых путей, которые являлись препятствием для постановки в лист ожидания почечного трансплантата, а в случае невозможности их выполнить (у детей с анурией) — хирургическое лечение этой патологии в процессе операции по пересадке почки (как один из этапов).
5. Разработка мероприятий по улучшению питательного статуса детей, так как низкая масса у некоторых из них также была препятствием для включения в лист ожидания.

В апреле 2009 г. на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска были проведены первые две родственные трансплантации почки детям с участием коллег из Великобритании, что послужило началом развития этой службы в стране. Таким образом, в Беларуси с 2009 г. полноценно осуществляется заместительная почечная терапия всеми имеющимися методами (перитонеальный диализ, гемодиализ, трансплантации почки) в единственном центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии в г. Минске.

С 2007 г. стартовал проект Европейского регистра детей (ESPN/ERA—EDTA Registry), получающих заместительную почечную терапию, под эгидой Европейской ассоциации детских нефрологов (ESPN), Европейской почечной ассоциации (ERA) и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (EDTA) [4]. Регистр содержит данные о детях в возрасте 0—14 лет, находившихся на заместительной

почечной терапии из 37 стран Европы, включая Беларусь и Россию [5, 6].

Цель исследования: оценить встречаемость, распространенность, исходы терминальной хронической почечной недостаточности у детей в Беларуси, возрастной и половой составы пациентов, этиологию почечных заболеваний, приведших к терминальной стадии болезни.

Характеристика детей и методы исследования

В Белорусский детский регистр заместительной почечной терапии включали пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью с трехмесячного возраста. В исследование вошел 121 ребенок, получавший заместительную почечную терапию по сведениям на 1 января 2007 г., и все последующие новые пациенты, начавшие указанную терапию до 31 декабря 2016 г. Подавляющее большинство детей с этой патологией в Беларуси европеоидной расы. В 5 семьях имелось не менее двух детей с терминальной хронической почечной недостаточностью: в настоящем исследовании представлены данные обследования 4 детей из двух семей и по одному ребенку из остальных 3 семей; у каждо-

го третьего ребенка кроме тяжелого поражения почек выявлялись другие сопутствующие заболевания (табл. 1).

Встречаемость (количество новых случаев заместительной почечной терапии в течение отчетного года) и распространенность (количество детей, получавших эту терапию на 31 декабря отчетного года) терминальной хронической почечной недостаточности у детей рассчитывались на миллион детского населения соответствующего возраста (мднсв): 0–4, 5–9, 10–14, 15–17, 0–14 и 0–17 лет. Первичные почечные заболевания, приведшие к терминальной хронической почечной недостаточности, кодировались в соответствии с системой, предложенной ERA-EDTA в 2012 г. [7]. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась с использованием *bedside* формулы Шварца (pСКФ) [8].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Для расчета выживаемости детей, получавших заместительную почечную терапию, применяли метод Каплана–Мейера с использованием лог-ранк теста. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика детей с терминальной хронической почечной недостаточностью, получавших заместительную почечную терапию в 2007–2016 гг. (n=121)

Table 1. Characteristics of children with end stage renal disease (ESRD) who received renal replacement therapy (RRT) in 2007–2016.

Параметр	Количество детей, абс. (%)
Распределение по возрастным группам на начало заместительной почечной терапии:	
0–4 года	18 (14,9)
5–9 лет	33 (27,3)
10–14 лет	40 (33,1)
15–17 лет	30 (24,7)
Пол	
мальчики	76 (62,8)
Раса:	
европеоидная	120 (99,2)
Начальный метод заместительной почечной терапии	
гемодиализ	60 (49,6)
перитонеальный диализ	59 (48,7)
трансплантации почки	2 (1,7)
Основной метод заместительной почечной терапии (через 1 мес после начала терапии)	
гемодиализ	47 (38,8)
перитонеальный диализ	71 (58,7)
трансплантации почки	3 (2,5)
Скорость клубочковой фильтрации на начало заместительной почечной терапии, мл/мин/1,73м ²	
≤8	59 (50,4)
9–14	55 (43,6)
≥15	7 (6,0)
Сопутствующие заболевания	
нет	83 (68,6)
1	27 (22,3)
2	8 (6,6)
>2	3 (2,5)

Результаты и обсуждение

Эпидемиология терминальной хронической почечной недостаточности в Республике Беларусь

Как указано в табл. 2, встречаемость терминальной хронической почечной недостаточности у детей в возрасте 0–14 лет в Республике Беларусь за период 2007–2016 гг. составила 7 (6; 8) случаев в год [4,8 (4,2; 5,2) на 1 мднсв] и в возрасте 0–17 лет за период 2009–2016 гг. – 11 (9; 12) случаев в год [5,6 (4,8; 6,8) на 1 мднсв]. Этот показатель для детей 0–14 лет был сопоставим с данными Европейского регистра 2009–2011 гг. – 5,5 на 1 мднсв [5, 6], Малайзии 2008–2012 гг. – 5,7 на 1 мднсв [8] и Канады за 2010 г. – 5,9 на 1 мднсв [9], существенно ниже данных Австралии/Новой Зеландии за 2007–2011 гг. – 8,3 / 6,7 на 1 мднсв [10] и в 2 раза ниже, чем в США за 2014 г., – 14,2 на 1 мднсв [11].

В возрастной группе 0–4 года стартовым методом заместительной почечной терапии в большинстве случаев выступал перитонеальный диализ, что обусловлено низкой массой тела детей и проблемами с созданием постоянного сосудистого доступа, в других возрастных группах доля перитонеального диализа составляла 43–48% за счет иногородних пациентов (см. табл. 2). Поскольку большинство детей с терминальной хронической почечной недостаточностью проживают вне г. Минска, где находится единственный детский гемодиализный центр, родители пациентов отдавали предпочтение перитонеальному диализу, обеспечивая возможность их детям жить и учиться по месту жительства.

Как следует из табл. 3, распространенность терминальной хронической почечной недостаточности

у детей в Республике Беларусь за период 2007–2016 гг. увеличилась на 31,7% в группе 0–14 лет [с 26 пациентов (18,3 на 1 мднсв) в 2007 г. до 38 (24,1 на 1 мднсв) в 2016 г.] и на 46,7% в возрасте 0–17 лет [с 37 (21 на 1 мднсв) до 57 (30,8 на 1 мднсв) соответственно]. Распространенность этой патологии по возрастным группам в 2016 г. составила: 0–4 года – 5 на 1 мднсв, 5–9 лет – 31,6 на 1 мднсв, 10–14 лет – 40,2 на 1 мднсв, 15–17 лет – 30,8 на 1 мднсв.

Распространенность терминальной хронической почечной недостаточности у детей в возрасте 0–14 лет в Беларуси в 2016 г. ниже среднеевропейской, которая составляла 27,9 мднсв. за период 2009–2011 гг. с существенным разбросом данных среди стран Европы и распределением по возрастам: 0–4 года – 13,5 на 1 мднсв, 5–9 лет – 26,4 на 1 мднсв, 10–14 лет – 44,4 на 1 мднсв [5, 6]. Это обусловлено тем, что методики заместительной почечной терапии достаточно молоды в Республике Беларусь: 20 лет гемодиализу, 14 лет перитонеальному диализу и 7 лет трансплантации почки, поэтому отмечается постоянный рост числа детей, получающих заместительную терапию по данным на конец отчетного года, и еще не достигнуто равновесное состояние.

Среди методов заместительной почечной терапии у детей в возрасте 0–14 лет на 31 декабря 2016 г. в Республике Беларусь преобладала трансплантация почки – 28 (73,7%) пациентов (17,7 на 1 мднсв), реже дети получали перитонеальный диализ – 6 (15,8%) пациентов (3,8 на 1 мднсв) и гемодиализ – 4 (10,5%) пациентов (2,5 мднсв). Соотношение методик – схожее с показателями Европейского регистра в 2014 г., однако абсолютное число на 1 мднсв выше: 22,3 / 5,6 / 4,6 соответственно [6].

Таблица 2. Встречаемость терминальной хронической почечной недостаточности у детей в Республике Беларусь за 2007–2016 гг. (ежегодное количество новых пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии)

Table 2. Incident paediatric patients with ESRD in Belarus 2007–2016 (the annual number of new patients on RRT)

Возраст ЗПТ	Год											Всего (n=121), абс. (%)
	< 2007 n=19	2007 n=10	2008 n=8	2009 n=8	2010 n=8	2011 n=13	2012 n=9	2013 n=12	2014 n=14	2015 n=11	2016 n=9	
0–4 года	2	2	2	1	1	2	1	2	1	2	2	18 (100)
ПД	2	2	2	1	1	2	0	1	1	1	2	15 (83,3)
ГД	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3 (16,7)
Тх	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5–9 лет	9	3	1	2	3	2	1	3	3	3	3	33 (100)
ПД	5	1	0	2	3	1	1	0	0	1	2	16 (48,5)
ГД	4	2	1	0	0	1	0	3	3	2	1	17 (51,5)
Тх	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10–14 лет	8	5	5	3	3	3	4	3	4	1	1	40 (100)
ПД	3	2	2	3	1	3	3	0	1	0	0	18 (45)
ГД	5	3	3	0	2	0	1	3	2	1	1	21 (52,5)
Тх	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (2,5)
15–17 лет	—	—	—	2	1	6	3	4	6	5	3	30 (100)
ПД				1	0	2	3	3	3	1	0	13 (43,3)
ГД				1	1	3	0	1	3	4	3	16 (53,3)
Тх				0	0	1	0	0	0	0	0	1 (3,3)

Примечание. Индивидуальные данные пациентов 15–17 лет включены с 2009 г. Здесь и в табл. 3:

ЗПТ – заместительная почечная терапия; ПД – перитонеальный диализ; ГД – гемодиализ; Тх – трансплантация почки.

Этиология почечных заболеваний, приведших к терминальной хронической почечной недостаточности

Наиболее частыми причинами (45,8% всех случаев), приводящими к терминальной хронической почечной недостаточности, являются врожденные anomalies почек и мочевых путей — САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract). Инфравезикальная обструкция на фоне клапанов задней уретры, гипоплазия / дисплазия почек и нейрогенный мочевой пузырь вследствие спинномозговых грыж и миелодисплазии занимают лидирующее место в САКУТ-синдроме в структуре причин терминальной хронической почечной недостаточности (табл. 4). В Европе САКУТ-синдром также занимает первое место среди причин терминальной хронической почечной недостаточности у детей (41,3%) [5, 6].

Второе место в Республике Беларусь занимают первичные и вторичные гломерулонефриты, васкулиты — 27,3% (см. табл. 4). В США (2010–2014 гг.) [12] и Малайзии (1993–2012 гг.) [9] эта группа заболеваний являлась основной причиной терминальной хронической почечной недостаточности — 37,7 и 45% соответственно, а в Австралии и Новой Зеландии исход САКУТ-синдрома и гломерулонефрита в терминальную хроническую почечную недостаточность в 2007–2012 гг. встречался с одинаковой частотой — по 31% [11].

В ряде регистров выделяются отдельные группы патологий, таких как кистозные заболевания

(поликистоз, нефронофтиз), доля которых в нашем регистре составила 8,2%, в Европейском регистре в 2014 г. — 12,7%, США — 4,7%, Малайзии — 2%, Австралии и Новой Зеландии — 7% [6, 9, 11, 12]. Частота гемолитико-уремического синдрома в структуре причин терминальной хронической почечной недостаточности также значительно варьирует между регистрами: в Республике Беларусь — 9,1%, Европе в 2014 г. — 6,7%, США — 1,6%, Австралии и Новой Зеландии — 4% [6, 11, 12]. Высокой частотой заболеваемости гемолитико-уремическим синдромом в Беларуси среди стран Европы можно объяснить более частый исход данной патологии в терминальную недостаточность [13].

Частота неуточненной терминальной хронической почечной недостаточности, когда ребенок поступает впервые в клинику с таким диагнозом и не представляется возможным выяснить причину исходного почечного заболевания, составила в Республике Беларусь 6,6%, Европе в 2014 г. — 3,7%, США — 10,6%, Малайзии — 28%, Австралии и Новой Зеландии — 2% [6, 9, 11, 12]. Это один из параметров, отражающих качество педиатрической нефрологической службы страны.

Исходы терминальной хронической почечной недостаточности у детей в Беларуси

В результате высокой трансплантационной активности 83% детей получили почечный трансплантат до момента перевода под наблюдение взрослых нефрологов, а 2/3 пациентов с функционирующим графтом

Таблица 3. Распространенность терминальной хронической почечной недостаточности у детей в Республике Беларусь 2007–2016 гг.

Table 3. Prevalence of ESRD in children in Belarus 2007–2016

Возраст ЗПТ	Год									
	2007 n=37	2008 n=41	2009 n=42	2010 n=46	2011 n=50	2012 n=52	2013 n=54	2014 n=56	2015 n=57	2016 n=57, абс. (%)
0–4 года	4	6	7	4	5	5	3	4	4	3 (100)
ПД	4	5	6	3	5	2	2	3	3	2 (66,7)
ГД	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Тх	0	0	0	0	0	3	1	1	1	1 (33,3)
5–9 лет	8	6	4	9	8	8	12	11	13	17 (100)
ПД	7	5	3	5	2	3	2	4	4	3 (17,6)
ГД	1	1	1	2	1	1	1	0	3	3 (17,6)
Тх	0	0	0	2	5	4	9	7	6	11 (64,7)
10–14 лет	14	15	18	17	19	17	16	20	21	18 (100)
ПД	6	8	9	4	4	3	2	3	2	1 (5,6)
ГД	7	6	3	3	1	2	3	3	0	1 (5,6)
Тх	1	1	6	10	14	12	11	14	19	16 (88,8)
15–17 лет	11	14	13	16	18	22	23	21	19	19 (100)
ПД	5	6	3	4	3	4	3	3	1	3 (15,8)
ГД	4	5	5	6	2	3	1	2	2	1 (5,3)
Тх	2	3	5	6	13	15	19	16	16	15 (78,9)

Таблица 4. Причины терминальной хронической почечной недостаточности у детей 0–17 лет в Республике Беларусь, 2007–2016 гг. (n=121)

Table 4. The causes of ESRD in children 0–17 years in Belarus 2007–2016

Заболевание (код первичного почечного заболевания)	Количество детей, абс. (%)
Врожденные аномалии почек и мочевых путей:	54 (44,6)
инфравезикальная обструкция на фоне клапанов задней уретры (1687)	17 (14,0)
гипоплазия, дисплазия почек (1625)	14 (11,7)
врожденный нейрогенный мочевой пузырь (1706) на фоне миелодисплазии, спинномозговой грыжи	8 (6,6)
рефлюкс-нефропатия (1602)	7 (5,8)
мультикистозная дисплазия почек (1639)	2 (1,7)
синдром отсутствия мышц передней брюшной стенки (синдром сливового живота) (1694)	2 (1,7)
дисплазия почек вследствие приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента матерью (1641)	1 (0,8)
обструкция на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента (1660)	1 (0,8)
мегацитис-мегауретер (1723)	1 (0,8)
экстрофия мочевого пузыря (1710)	1 (0,8)
Врожденные и наследственные заболевания:	
врожденный нефротический синдром без морфологического подтверждения (1026)	3 (2,5)
врожденный нефротический синдром с мезангиальным склерозом (1057)	1 (0,8)
синдром Дениса–Драша (1074)	1 (0,8)
аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек (2741)	5 (4,1)
синдром Альпорта, без морфологического подтверждения (2756)	1 (0,8)
синдром Альпорта, морфологически подтвержденный (2760)	2 (1,7)
нефронофтиз (2836)	5 (4,1)
синдром Лоу (окулоцереброренальный синдром) (2938)	2 (1,7)
цистиноз (2964)	2 (1,7)
Гломерулонефриты:	
идиопатическая мембранозная нефропатия (1185)	1 (0,8)
мезангиокапиллярный гломерулонефрит, тип 1 (1222)	1 (0,8)
мезангиокапиллярный гломерулонефрит, тип 3 (1246)	1 (0,8)
идиопатический быстро прогрессирующий гломерулонефрит (1251)	2 (1,7)
первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз (1267)	8 (6,6)
диффузный эндокапиллярный гломерулонефрит (1331)	1 (0,8)
мезангиопролиферативный гломерулонефрит (1349)	1 (0,8)
гломерулонефрит, без морфологического подтверждения (1377)	1 (0,8)
Вторичные гломерулонефриты / васкулиты:	
системный васкулит – ANCA-позитивный, без морфологического подтверждения (1396)	1 (0,8)
люпус-нефрит, морфологически подтвержденный (1493)	1 (0,8)
пурпура Шейлена-Геноха / нефрит, морфологически подтвержденный (1515)	1 (0,8)
гемолитико-уремический синдром типичный (2610)	8 (6,6)
гемолитико-уремический синдром атипичный (2623)	3 (2,5)
Разное:	1 (0,8)
острая почечная недостаточность на фоне гиповолемии (3398)	1 (0,8)
острая почечная недостаточность ишемического генеза (3403)	1 (0,8)
острая почечная недостаточность на фоне сепсиса (3419)	2 (1,7)
тубулоинтерстициальный нефрит, без морфологического подтверждения (1884)	
туберкулез почек (2235)	1 (0,8)
Неуточненная:	
терминальная хроническая почечная недостаточность – этиология неизвестна, без морфологического подтверждения (3555)	7 (5,8)
терминальная хроническая почечная недостаточность – этиология неизвестна, с морфологическим подтверждением (3564)	1 (0,8)
Итого:	121 (100,0)

Таблица 5. Итоги заместительной почечной терапии у детей 0–17 лет в Республике Беларусь (2007–2016 гг.)
 Table 5. Outcomes of RRT in children 0–17 years in Belarus 2007–2016

Параметр	Количество детей, абс. (%)
Итоги заместительной почечной терапии	121 (100)
В том числе:	
продолжают терапию на 31.12.2016 г.	57 (47,1)
переведены под наблюдение взрослых нефрологов	53 (43,8)
иммигрировали	1 (0,8)
умерли	10 (8,3)
Вид заместительной почечной терапии на 31.12.2016 г.	57 (100)
В том числе:	
трансплантация почки	43 (75,4)
автоматический перитонеальный диализ	8 (14)
постоянный амбулаторный перитонеальный диализ	1 (1,8)
гемодиализ	5 (8,8)
Вид заместительной почечной терапии при переводе во взрослую службу	53 (100)
В том числе:	
трансплантация почки	44 (83)
перитонеальный диализ	3 (5,7)
гемодиализ	6 (11,3)
Причины летального исхода	10 (100)
В том числе:	
инфекционные (перитонит, пневмония и др.)	5 (50)
сердечно-сосудистые или цереброваскулярные осложнения	4 (40)
неизвестна	1 (10)

наблюдаются педиатрической службой на 31.12.2016 г. (табл. 5). Высокий процент трансплантированных пациентов может обуславливать достаточно низкую летальность среди детей, находящихся на заместительной почечной терапии, – 8,3%, причем среди детей, начавших эту терапию в период 2007–2016 гг., она составила 4,9% (5 случаев). Общая летальность за 2007–2016 гг. – 20 смертей на 1000 пациенто-лет на заместительной почечной терапии, а пятилетняя – 17,9 на 1000 пациенто-лет.

В недавнем исследовании N. Chesnaie и соавт. [14] изучалась пятилетняя летальность детей, получавших заместительную почечную терапию, в 32 странах Европы за период 2000–2013 гг. (включая данные Беларуси за 2008–2013 гг.), которая составила 15,8 смертей на 1000 пациенто-лет (интерквартильный интервал 6,4–16,4). Данные по пятилетней летальности на заместительной терапии в Республике Беларусь как за 2008–2013 гг., так и за 2007–2016 гг. существенно не отличались от среднеевропейских и были значительно лучше, чем в Польше (39,9), Румынии (47,4) и Болгарии (68,6).

Основной причиной смерти у детей, получавших заместительную почечную терапию, в Республике Беларусь выступали инфекционные осложнения (50%), реже сердечно-сосудистые и цереброваскулярные (40%). У 6 (60%) пациентов последним методом заместительной почечной терапии был гемодиализ, причем двое из них незадолго до летального исхода были переведены с перитонеального диализа из-за развития перитонита.

С целью оценки влияния возраста начала заместительной почечной терапии на выживаемость детей

выделены три группы пациентов: 0–4 года ($n=16$), 5–9 лет ($n=30$) и 10–12 лет ($n=23$), получавших заместительную терапию не менее 1 года, включая умерших в любые сроки от ее начала. Как представлено на рисунке, наилучшая пятилетняя выживаемость определялась у детей, начавших терапию в возрасте 5–9 лет, – 100% в сравнении с группами 0–4 года – 81,3% ($\chi^2=6,88$, $p=0,032$) и 10–12 лет – 95,7% ($p>0,05$).

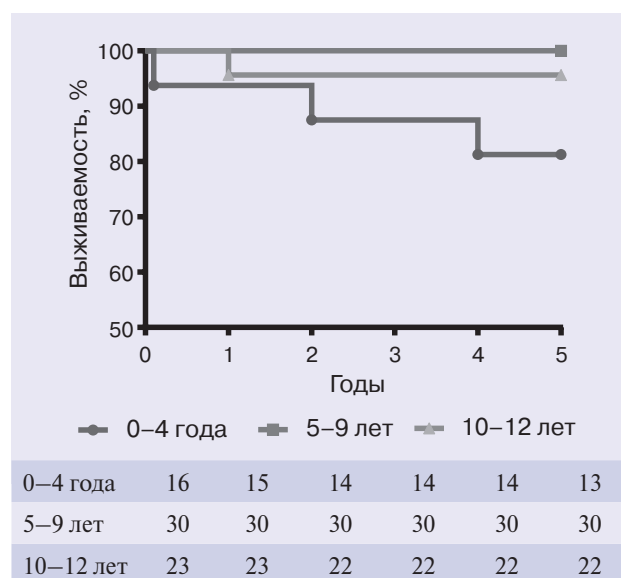


Рисунок. Выживаемость детей, получавших заместительную почечную терапию, в зависимости от возраста ее начала.
 Figure. Survival of children on renal replacement therapy depending on the age of its onset.

Заключение

Таким образом, встречаемость терминальной хронической почечной недостаточности у детей в Беларуси соответствует средним данным Европейского регистра,

распространенность при этом ниже, но с постоянным ростом. Сохраняется низкая летальность пациентов, получавших заместительную почечную терапию, и высокая трансплантационная активность с недостаточным числом додиализных трансплантаций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3): 363–373. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1
2. Сукало А.В., Байко С.В. Диализ и трансплантация почки у детей в Республике Беларусь. *Нефрология* 2013; 17(3): 46–53. [Sukalo A.V., Bajko S.V. Dialysis and kidney transplantation in children in the Republic of Belarus. *Nefrologija* 2013; 17(3): 46–53. (in Russ)]
3. Байко С.В., Сукало А.В. Протокол ведения детей после родственной трансплантации почки. *Нефрология* 2013; 17(3): 26–32. [Bajko S.V., Sukalo A.V. Protocol for the management of children after a related kidney transplantation. *Nefrologija* 2013; 17(3): 26–32. (in Russ)]
4. Tizard E.J., Verrina E., van Stralen K.J., Jager K.J. Progress with the European society for paediatric nephrology (ESPN)/ERA–EDTA registry for children with established renal failure (ERF). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(9): 2615–2617. DOI: 10.1093/ndt/gfp275
5. Chesnaye N., Bonthuis M., Schaefer F., Groothoff J.W., Verrina E., Heaf J.G. et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(12): 2403–2410. DOI: 10.1007/s00467-014-2884-6
6. ESPN/ERA–EDTA Registry: Annual reports. <https://www.espn-reg.org/index.jsp?p=pua> Ссылка активна на 12.12.2017.
7. 2012 Primary Renal Disease (PRD) codes. https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/PRD_code_list.pdf Ссылка активна на 12.12.2017.
8. Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3): 629–637. DOI: 10.1681/ASN.2008030287
9. Paediatric renal replacement therapy / 20th report of the Malaysian dialysis and transplant registry 2012. https://www.msn.org.my/msn/Doc/PublicDoc_PB/Publication/nrr-report2012/chapter_5.pdf Ссылка активна на 14.12.2017.
10. Pediatric ESRD / 2012 U.S. Renal Data System annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. https://www.usrds.org/2012/pdf/v2_ch8_12.pdf Ссылка активна на 29.12.2017.
11. Pediatric Report / ANZDATA Registry 2013. http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/36thReport/2013c11_paediatric_v1.8.pdf Ссылка активна на 29.12.2017.
12. ESRD Among Children, Adolescents, and Young Adults/2016 USRDS Annual data report https://www.usrds.org/2016/download/v2_c08_Pediatric_16.pdf Ссылка активна на 29.12.2017.
13. Байко С.В., Сукало А.В., Судновская К.А. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинко-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование). *Нефрология и диализ* 2016; 18(3): 282–299. [Bajko S.V., Sukalo A.V., Sudnovskaja K.A. Hemolytic-uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory trends, treatment and outcomes (single-site study). *Nefrologija i dializ* 2016; 18(3): 282–299. (in Russ)]
14. Chesnaye N.C., Schaefer F., Bonthuis M., Holman R., Baiko S., Baskin E. et al. Mortality Risk Disparities in Children Receiving Chronic Renal Replacement Therapy for the Treatment of End-Stage Renal Disease Across Europe: An ESPN/ERA–EDTA Registry Analysis. *Lancet* 2017; 389(10084): 2128–2137. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30063-6

Поступила 16.01.18

Received on 2018.01.16

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Ренальные и экстраренальные факторы риска мочекаменной болезни у детей

Э.А. Юрьева¹, Е.С. Воздвиженская¹, Н.Н. Новикова², М.В. Кушнарева¹, С.Л. Морозов¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва;²НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

Renal and extra-renal risk factors of urolithiasis in children

E.A. Yuryeva¹, E.S. Vozdvizhenskaya¹, N.N. Novikova², M.V. Kushnareva¹, S.L. Morozov¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;²Kurchatov Institute, Moscow, Russia

Представлены данные о содержании и околосоуточных изменениях двух кальцийрегулирующих гормонов — паратгормона и кальцитонина, а также о морфологических изменениях ткани почек как факторах риска мочекаменной болезни у детей с различными видами конкрементов в органах мочевой системы, включая двусторонний и односторонний нефролитиаз, конкременты мочеточников и мочевого пузыря. Установлены различия не только в количестве, изменении циркадной периодичности содержания гормонов, но и в соотношении этих двух гормонов по сравнению с нормой. Наиболее выраженные изменения выявлены при двустороннем и одностороннем нефролитиазе.

Ключевые слова: дети, мочекаменная болезнь, паратгормон, кальцитонин.

Для цитирования: Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н., Кушнарева М.В., Морозов С.Л. Ренальные и экстраренальные факторы риска мочекаменной болезни у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 42–47. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–2–42–47

The data on the content and circadian changes in two calcium regulating hormones, parathyroid hormone and calcitonin, as well as on morphological changes in kidney tissue as risk factors for urolithiasis in children with various kinds of concretions in the organs of the urinary system, including bilateral and unilateral nephrolithiasis, concretions of the ureters and the bladder, are presented. Differences were established not only in the quantity, variation in the circadian periodicity of hormones, but also in the ratio of these two hormones in comparison with the norm. The most pronounced changes were detected with bilateral and unilateral nephrolithiasis.

Key words: children, urolithiasis, parathyroid hormone, calcitonin.

For citation: Yuryeva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N., Kushnareva M.V., Morozov S.L. Renal and extra-renal risk factors of urolithiasis in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(2): 42–47 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–2–42–47

Мочекаменную болезнь есть все основания считать наиболее осложненным вариантом дисметаболической нефропатии, возникающей в результате нарушенного обмена веществ [1–5]. Болезнь характеризуется оксалатно-кальциевой, фосфатной и/или уратной кристаллурией, часто рецидивирующим воспалительным процессом в интерстиции почек в результате воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, нарушением обмена веществ, в особенности кальций-фосфорного

(минерального). Факторами риска мочекаменной болезни в настоящее время признают генетические аномалии транспортных систем канальцевого эпителия, метаболический синдром, снижение продукции андрогенов у мужчин, ожирение, а также постоянную микропротеинурию как ядрообразующую субстанцию [2, 5–11]. Внутриклеточный и экстраклеточный обмен кальция и фосфатов регулируется тремя гормонами: паратгормоном, кальцитонином и 1,25-дигидроксивитамином D [12–15], контролирующими функции трех органов-мишеней — почек, костей и кишечника. Кроме того, на регуляцию внутриклеточного обмена кальция, фосфора и магния влияют уровень pH, натрий, калий, бикарбонат, хлориды и сульфат; имеет значение и влияние других гормонов [6, 14, 16].

В представленном исследовании основное внимание уделялось влиянию паратгормона и кальцитонина — регуляторов кальций-фосфорного обмена на функции почек при мочекаменной болезни у детей. Паратгормон секретируется главным образом в паращитовидных железах и регулирует обмен кальция в почках, костях и желудочно-кишечном тракте: обуславливает снижение экскреции кальция (но не фосфатов) с мочой, повышает резорбцию костей

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. НИЛ общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст. научн. сотр. НИЛ общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Кушнарева Мария Васильевна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Москва 125412, ул.Талдомская, д.2

Новикова Наталья Николаевна — д.ф.-м.н., рук. лаборатории Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
123098 Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

[7, 11, 13, 17] и реабсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте. В итоге действия паратгормона повышается содержание кальция и фосфатов в циркуляции в ответ на снижение их содержания в крови. Гиперпродукция паратгормона в норме ограничивается повышением содержания кальция в крови (обратная связь), активным метаболизмом и элиминацией паратгормона почками (в течение 10–15 мин). Кроме того, гиперкальциемический эффект паратгормона активирует секрецию гипокальциемического гормона щитовидной железы — кальцитонина [13, 14, 17]. Последний синтезируется в парафолликулярных клетках (С-клетки) щитовидной железы, а также в небольшом количестве в других тканях (легкие). Этот гормон также действует на функции почек: усиливает элиминацию (клиренс) кальция и фосфатов, снижает адсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте и предупреждает резорбцию костей (снижает функцию остеокластов). Синтез кальцитонина саморегулируется в зависимости от содержания кальция в крови: его действие прекращается при гипокальциемии. В значительной степени регуляция содержания обоих гормонов в крови зависит от нормального структурно-функционального состояния почечной ткани и от различных нарушений обменных процессов [18, 23].

Целью работы явилось определение роли нарушения уровня в крови и циркадного ритма кальцийрегулирующих гормонов и структурно-функционального состояния почечной ткани как факторов риска мочекаменной болезни.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 48 детей в возрасте от 3 до 15 лет (12 девочек и 36 мальчиков) с мочекаменной болезнью, проживающих в регионе, эндемичном по мочекаменной болезни и наблюдавшихся в хирургическом стационаре. У 18 детей (16 мальчиков) выявлены аномалии мочевыводящих путей, в том числе гидронефроз, сужение лоханочно-мочеточникового соустья, сужение дистального отдела мочеточника, удвоение почки, пузырно-мочеточниковый рефлюкс; у половины детей диагностирован хронический пиелонефрит. У всех детей с двусторонним нефролитиазом отмечалось расширение и деформация чашечно-лоханочной системы почек. Предъявлялись жалобы на боли в животе и/или в поясничной области, периодически возникающие приступы почечной колики, отхождение мелких конкрементов, песка, дизурические расстройства. В суточной моче у всех детей выявлялись микропротеины с повышенным содержанием микроэлементов, непостоянная микрогематурия. При ремиссии пиелонефрита — умеренная лейкоцитурия, у части — бактериурия до 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи. При рентгеновском и ультразвуковом исследованиях выявлялись хорошо контрастированные камни

высокой плотности. Проводились следующие оперативные вмешательства: односторонняя пиелолитотомия (у 23), двусторонняя пиелолитотомия (у 5), уретеролитотомия (у 9), цистолитотомия (у 11).

Все больные были разделены на 4 группы: 1-я группа — 10 детей с двусторонним нефролитиазом; 2-я группа — 18 детей с односторонними камнями; 3-я группа — 9 детей с камнями мочеточников; 4-я группа — 11 детей с камнями мочевого пузыря. В группу сравнения вошли 10 соматически здоровых детей с грыжами различной локализации, поступивших в стационар для планового оперативного лечения.

У всех детей с мочекаменной болезнью были выявлены нарушения обмена веществ: кристаллурия — оксалатно-кальциевая ($q=0,6$), фосфатно-кальциевая и магниевая ($q=0,22$ и $q=0,77$ соответственно), повышение экскреции оксипролина (метаболит коллагена, $q=0,7$), кальция ($q=0,7$), фосфатов ($q=0,8$), перекисей ($q=0,5$), гидроперекисей липидов ($q=0,9-1,0$; результат деструкции фосфолипидов клеточных мембран). Все изменения были более выражены у детей с двусторонним нефролитиазом.

Для проведения гистоморфологических исследований забор материала производился интраоперационно у 23 больных открытым способом. Проводилась световая микроскопия почечной ткани после окраски гематоксилином и эозином по Ван Гизону. Выполнялась ШИК-реакция и реакция Косса.

Для определения активности паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови забор материала производился в дневные (13 ч) и ночные часы (1 ч). Исследование выполняли с использованием наборов ELISA (Франция). Активность ксантиноксидазы исследовалась методом регистрации количества супероксидных анионов, образующихся под действием сывороточной ксантиноксидазы в присутствии гипоксантина (ксантина), нитратетразолиевого синего и азида натрия (ингибитора супероксиддисмутазы). Фибринолитическая активность мочи определялась по И.П.Басковой в модификации Э.А. Юрьевой на фибриновых пластинках [24].

Результаты и обсуждение

Основные результаты исследования представлены в табл. 1–4. Традиционные биохимические показатели крови и общего анализа крови у наблюдавшихся детей колебались в пределах нормы. Однако у детей всех групп отмечалось постоянное или в отдельные периоды суток повышенное содержание в крови либо паратгормона, либо кальцитонина или обоих гормонов. У всех детей была повышена активность основного триггерного фермента пероксидации — ксантиноксидазы (см. табл. 1). Ранее было выявлено, что активация ксантиноксидазы сопровождается признаками повышения перекисных процессов — появлением в моче перекисей, гидроперекисей липидов, снижением антиоксидантной активности мочи, упорной кри-

сталлурией, свидетельствующей о снижении синтеза антикристаллообразующих продуктов митохондрий — неорганических пирофосфатов, цитратов [2].

Влияние паратгормона на активность ксантиноксидазы было определено у взрослых добровольцев (авторы настоящего сообщения) с помощью однократного введения 20 ЕД паратгормона внутримышечно с последующим исследованием активности ксантиноксидазы в крови в течение 48 ч (см. табл. 2). Установлено, что постоянное присутствие паратгормона в крови оказывает выраженное активирующее действие на ксантиноксидазу — один из факторов риска повреждения клеточного гомеостаза кальция (мембранодеструкция).

У всех детей с камнями почек отмечалось снижение фибринолитической активности мочи) либо в дневные и ночные периоды (при двустороннем нефролитиазе), либо в ночные (при одностороннем нефролитиазе). Более сохранным данный показатель был у детей с камнями мочевыводящих путей (см. табл. 3). Во всех случаях у детей с мочекаменной болезнью наблюдалось высокое содержание кальцитонина в крови, превышающее в 5–10 раз его концентрацию в группе сравнения (см. табл. 4). Известно, что кальцитонин снижает уровень кальция и фосфатов в крови, в частности за счет повышения их экскреции с мочой, что, по-видимому, тоже может оказаться фактором риска нефролитиаза.

Общая оценка состояния почечной ткани при нефролитиазе с камнями в почечных лоханках (23 ребенка) показала, что среди обследованных детей ни в одном наблюдении не было обнаружено

нормальной почечной гистоструктуры. При двустороннем литиазе у 3 детей дошкольного возраста при небольшой продолжительности заболевания наблюдалось персистирование эмбриональных почечных элементов, многие из которых подверглись склерозу, т.е. обнаружены проявления аномалии ткани почек. У всех детей с двусторонней мочекаменной болезнью отмечались признаки почечного дизэмбриогенеза с наличием гломерул фетального типа, солевые кристаллы, тяжи интерстициальной инфильтрации и склероза. В ряде наблюдений была выявлена пролиферация клеток юкстагломерулярного комплекса.

При одностороннем нефролитиазе у детей дошкольного возраста с манифестацией болезни в 3–7 лет ($n=6$) определялся ярко выраженный интерстициальный нефрит, очаги лимфогистиоцитарных скоплений, умеренный отек паренхимы, наличие кристаллов солей. У детей школьного возраста старше 10 лет ($n=7$) при одностороннем нефролитиазе почечная структура была сравнительно мало изменена, имелись умеренные признаки пиелонефрита в мозговом веществе почки. Наблюдались типичные для нефролитиаза деструктивно-дистрофические изменения эпителия извитых канальцев с десквамацией апикальных отделов клеток, с наличием хлопьевидного материала в просвете канальцев. Вместе с тем при одностороннем литиазе для детей старшего возраста был характерен сетчатый интерстициальный склероз почек, при котором выявлялось утолщение прослоек стромы между канальцами, особенно прямыми, с развитием функционального тубулоинтерстициального

Таблица 1. Активность паратгормона, кальцитонина и ксантиноксидазы в крови у здоровых детей и у детей с мочекаменной болезнью в утренние часы

Table 1. The activity of parathyroid hormone, calcitonin and xanthine oxidase in blood in healthy children and in children with urolithiasis in the morning hours

Группа	Паратгормон, пкг/мл	Кальцитонин, пкг/мл	Ксантиноксидаза, ммоль/л/с
Практически здоровые дети ($n=10$)	0,48±0,03	0,1±0,01	120±11
Дети с мочекаменной болезнью ($n=40$)	0,85±0,08*	6,0±1,2*	554±42*

Примечание. * $p<0,01$ по сравнению со здоровыми детьми.

Таблица 2. Активность ксантиноксидазы (в ммоль/л/с) в сыворотке крови у 4 взрослых добровольцев до и после однократного введения 20 ЕД паратгормона внутримышечно

Table 2. The activity of xanthine oxidase (mmol/l/sec) in serum in 4 adult volunteers before and after a single injection of 20 units of parathyroid hormone intramuscularly

№ п/п	До введения	После введения паратгормона		
		через 2 ч	через 24 ч	через 48 ч
1	258,3	558,3*	300,0	200,0
2	150,0	683,0*	350,0*	160,0
3	183,0	633,0*	441,0*	191,0
4	183,0	758,0*	333,0*	150,0

Примечание. * $p<0,01$ по сравнению с исходными данными.

блока. В данной возрастной подгруппе это сочеталось с диффузной интерстициальной гиперклеточностью преимущественно в зонах и тяжах прямой части дистальных канальцев, собирательных трубок и других элементов мозгового вещества. При продолжительности клинических проявлений болезни от 2 до 7 лет при одностороннем, но рецидивирующем нефролитиазе характерными изменениями были расширенные просветы канальцев, придававших почечной ткани «кружевной» вид, повышенное количество недоразвитых склерозированных гломерул. Корковое вещество почечной ткани было ишемизировано, в просветах капсул имелось белковое вещество, ишемия прослеживалась и в почечном интерстиции [25].

Таким образом, двусторонний и рецидивирующий нефролитиаз характеризовался диффузными множественными признаками почечного дизэмбриогенеза, кистозными изменениями канальцев, выраженной деструкцией и атрофией канальцевого эпителия. Односторонний нефролитиаз характеризовался только умеренными изменениями почечной структуры без очагов склероза с незначительной диффузной интерстициальной клеточностью, активацией юкстагломерулярного аппарата (с продукцией ренина). Общими признаками для всех детей с мочекаменной болезнью являлось наличие деструкции и атрофии канальцевого эпителия с отложением солей кальция в ткани почек.

При анализе суточного ритма паратгормона и кальцитонина в разных группах детей было выявлено значительное отклонение циркадной периодичности функции паращитовидной и щитовидной желез. Так, если в группе практически здоровых детей определялась ярко выраженная полярная разница между концентрацией паратгормона и кальцитонина, то в разных группах детей с мочекаменной болезнью такие соотношения были нарушены. При двустороннем, рецидивирующем и коралловидном нефролитиазе отмечалось почти полное отсутствие разницы между дневной и ночной концентрацией паратгормона с повышением таковой в течение всех суток. Сопоставление морфологических результатов и биохимических находок в группе детей с двусторонним нефролитиазом позволяет полагать, что имеет место не абсолютное повышение активности паращитовидных желез, а обусловленная дисфункцией почечной ткани задержка паратгормона в циркуляции на более длительные сроки по сравнению с нормой.

У детей с увеличенным содержанием паратгормона в крови отмечалось значительное постоянное повышение активности ксантиноксидазы (см. табл. 1). Такое явление может обусловить включение защитных механизмов для снижения мобилизации кальция из клеточных депо (в основном — из костей и митохондрий) и повышения секреции кальцитонина в щитовидной железе. Во 2-й группе

Таблица 3. Суточный ритм фибринолитической активности мочи пациентов с мочекаменной болезнью (в cm^2)

Table 3. The daily rhythm of fibrinolytic activity of urine in patients with urolithiasis (cm^2)

Группа	Время суток		
	день	ночь	полные сутки
Группа сравнения ($n=10$)	$0,82 \pm 0,06$	$0,95 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,085$
Двусторонние камни почек ($n=10$)	$0,27 \pm 0,03^*$	$0,24 \pm 0,03^*$	$0,25 \pm 0,02^*$
Односторонние камни почек ($n=18$)	$1,13 \pm 0,1$	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,5 \pm 0,04^*$
Камни мочеточников ($n=9$)	$0,63 \pm 0,07$	$0,77 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,07$
Камни мочевого пузыря ($n=11$)	$0,75 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,15$	$0,75 \pm 0,15$

Примечание. Здесь и в табл. 4: $*p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

Таблица 4. Сравнительная характеристика суточного ритма концентрации паратгормона (ПТГ, пг/мл) и кальцитонина (КТ, пг/мл) в крови у детей с мочекаменной болезнью

Table 4. Comparative characteristics of the daily rhythm of the concentration of parathyroid hormone (PTH, pg/ml) and calcitonin (CT, pg/ml) in the blood in children with urolithiasis

Группа больных	12–13 ч ПТГ/КТ	24–1 ч ПТГ/КТ	Пик содержания гормонов	
			ПТГ	КТ
Двусторонние камни почек ($n=10$)	$0,85 \pm 0,03^*/4,4 \pm 0,5$	$0,42 \pm 0,05/4,7 \pm 0,4$	Днем	Нет
Односторонние камни почек ($n=18$)	$0,25 \pm 0,01^*/9,0 \pm 0,5$	$0,23 \pm 0,02^*/5,9 \pm 0,5$	—	Днем
Камни в мочеточниках ($n=9$)	$0,63 \pm 0,04^*/3,7 \pm 0,3$	$0,27 \pm 0,02^*/5,0 \pm 0,4$	—	Ночью
Камни мочевого пузыря ($n=11$)	$0,56 \pm 0,3^*/3,2 \pm 0,25$	$0,04 \pm 0,01/4,2 \pm 0,3$	—	—
Группа сравнения ($n=10$)	$0,4 \pm 0,03/0,3 \pm 0,03$	$0,1 \pm 0,01/1,1 \pm 0,09$	—	—

детей с односторонним нефролитиазом также отмечалось нарушение циркадного ритма концентрации паратгормона в крови. Однако его концентрация не превышала норму днем. В этой группе больных обнаружено наиболее резкое повышение активности кальцитонина по сравнению с другими группами в дневные и ночные часы. Среди причин таких нарушений можно предполагать наличие дисфункции щитовидной железы, одним из гормонов которой является кальцитонин.

В 3-й группе детей с камнями мочеточников отмечалось незначительное нарушение циркадного ритма секреции паратгормона и кальцитонина, имела место разница между дневным и ночным уровнями гормонов. Не было резкого повышения показателя кальцитонина по сравнению с 1-й группой детей, однако отмечалась более высокая концентрация паратгормона в дневные часы, чем ночью. Возможно, в этой группе детей имелось лишь частичное нарушение метаболизма паратгормона в почках, что может свидетельствовать о большей сохранности морфологической структуры почечной ткани, а попадание конкрементов в мочеточники указывает на отсутствие препятствий к оттоку мочи из почки. В 4-й группе детей с камнями мочевого пузыря наблюдалось сохранение полярного ритма секреции паратгормона, хотя его уровень был значительно выше, чем в норме в дневные часы, так же, как и уровень кальцитонина днем и ночью. Одним из возможных факторов риска обра-

зования камней в мочевом пузыре является морфологическая и функциональная его незрелость.

Выводы

1. В патогенезе мочекаменной болезни у детей существенное значение имеют нарушения нейроэндокринной регуляции почечных функций по поддержанию кальциевого гомеостаза, а также гистологическая незрелость ткани почек.
2. У детей с двусторонним камнеобразованием имеет место стойкое повышение активности паратгормона и кальцитонина в крови и нарушение их циркадной периодичности наряду с гистологической незрелостью ткани почек.
3. Двусторонний нефролитиаз характеризуется множественными диффузными признаками дизэмбриогенеза, кистозными изменениями канальцев, очагами склероза, диффузной гиперклеточностью, активацией юкстагломерулярного комплекса. Выраженный дизэмбриогенез ткани почек при двусторонней мочекаменной болезни, по-видимому, препятствует своевременному метаболизму и элиминации паратгормона, способствует задержке его в крови.
4. Несомненным фактором риска нефролитиаза является активирование паратгормоном ксантиноксидазы (для которой характерно образование супероксидного кислорода, мембранодестабилизация и избыточный синтез мочевой кислоты).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Игнатова М.С., Юрьева Э.А., Раба Г.П., Харина Е.А., Длин В.В., Османов И.М. Способ определения формирования экообусловленной нефропатии у детей. Патент на изобретение №2160446, 2000. [Ignatova M.S., Yuryeva E.A., Raba G.P., Kharina E.A., Dlin V.V., Osmanov I.M. Method for determining the formation of eco-conditioned nephropathy in children. Patent for invention № 2160446, 2000. (in Russ)]
2. Длин В.В., Юрьева Э.А., Новиков П.В., Османов И.М. Мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей: тактика ведения и особенности терапии. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2004; 1(2): 63–72. [Dlin V.V., Yuryeva E.A., Novikov P.V., Osmanov I.M. Urolithiasis and nephrocalcinosis in children: tactics of management and features of therapy. Vestn pediatri farmakol i nutritsiol 2004; 1(2): 63–72. (in Russ)]
3. Шатохина О.В., Османов И.М., Длин В.В., Юрьева Э.А., Игнатова М.С. Сравнительная эффективность различных режимов лечения дисметаболической нефропатии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 55(1): 78–82. [Shatikhina O.V., Osmanov I.M., Dlin V.V., Yuryeva E.A., Ignatova M.S. Comparative effectiveness of various regimens for the treatment of dismetabolic nephropathy in children. Ros vestn perinatal i pediatri 2010; 55(1): 78–82. (in Russ)]
4. Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М., Юрьева Э.А., Морозов С.Л. Дисметаболические нефропатии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57(5): 36–44. [Dlin V.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M., Yuryeva E.A., Morozov S.L. Dysmetabolic nephropathy in children. Ros vestn perinatal i pediatri 2012; 57(5): 36–44. (in Russ)]
5. 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, клинико-лабораторные проявления. Рос вест перинатол и педиатр 2016; 61(2): 28–34. [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. Ros vestn perinatal i pediatri 2016; 61(2): 28–34. (in Russ)]
6. Зиновьева В.Н., Иезица И.Н., Спасов А.А. Гомеостаз магния: механизмы и наследственные нарушения. Биомед химия 2007; 53(6): 683–704. [Zinovieva V.N., Iezhitsa I.N., Spasov A.A. Homeostasis of magnesium: mechanisms and hereditary disorders. Biomed khimiya 2007; 53(6): 683–704. (in Russ)]
7. Яровой С. О связи рецидивирующего нефролитиаза и поражения костной системы. Врач 2009; 10: 22–24. [Yarovsky S. About the relationship of recurrent nephrolithiasis and lesion of the bone system. Vrach 2009; 10: 22–24. (in Russ)]
8. Bobulescu I.A., Dubree M., Zhang J. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na⁺/H⁺ exchange and ammonium secretion. Am J Physiol Renal Physiol 2008; 294: 1315–1322. DOI:10.1152/ajprenal.00550.2007.
9. Bobulescu I.A., Dubree M., Zhang J. Reduction of renal triglyceride accumulation: effects on proximal tubule Na⁺/H⁺ exchange and urinary acidification. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 297: 1419–1426. DOI: 10.1152/ajprenal.00177.2009.
10. Weinberg J.M. Lipotoxicity. Kidney Int 2006; 70: 1560–1566. DOI: 10.1038/sj.ki.5001834.

11. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Метаболический синдром и уролитиаз (литературный обзор). Медицинский алфавит. Больница 2011; 3: 33–40. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Metabolic syndrome and urolithiasis (literary review). Meditsinskij alfavit. Bol'nitsa 2011; 3: 33–40. (in Russ)]
12. Holick M.F. Vitamin D. Photobiology metabolic. Am Society for bone and mineral research. Philadelphia, 1996; 74–81.
13. Nicolson G.C., D'Santos C.S., Evans T., Mosely J.M. et al. Calcitonin solubilization of functional receptors. Biochem J 1988; 253–254.
14. Bikle D.D. Regulation of bone mineral homeostasis. In: Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. N-Y: Raven Press, 1993; 76–80.
15. Tieg R.D., Body J.J., Wahner H.W. Calcitonin secretion in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1985; 312: 1097–2000.
16. Танчева С., Ненов К. Химический состав конкрементов при хроническом калькулезном пиелонефрите. Нефрология 2009; 13(1): 95–98. [Tancheva S., Nenov K. Chemical composition of concrements in chronic calculous pyelonephritis. Nefrologiya 2009; 13(1): 95–98. (in Russ)]
17. Волков М.М., Каюков И.Г., Смирнов А.В. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. Нефрология 2010; 14(1): 91–96. [Volkov M.M., Kayukov I.G., Smirnov A.V. Phosphorus-calcium metabolism and its regulation. Nefrologiya 2010; 14(1): 91–96. (in Russ)]
18. Ekeruo W.O., Tan Y.H., Young M.D. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. J Urol 2004; 172: 159–163. DOI: 10.1097/01.ju.0000128574.50588.97
19. Li W.M., Chou Y.H., Li C.C. Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis. Urol Res 2009; 37: 193–196. DOI: 10.1007/s00240-009-0194-4.
20. Taylor E.N., Curhan G.C. Body size and 24-hour urine composition. Am J Kidney Dis 2006; 48: 905–915. DOI: 10.1053/ajkd.2006.09.004.
21. Sarica K., Eryildirim B., Yencilek F., Kuyumcuoglu U. Role of overweight status on stoneforming risk factors in children: a prospective study. Urology 2009; 73: 1003–1007. DOI: 10.1016/j.urology.2008.11.038.
22. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Новикова Н.Н., Ковальчук М.В. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. Молек медицина 2013; 3: 45–52. [Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Novikova N.N., Kovalchuk M.V. Modification of protein molecules under endogenous intoxication as a risk factor of chronic metabolic diseases. Molek Meditsina 2013; 3: 45–52. (in Russ)]
23. Pak C.Y., Sakhaee K., Moe O. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. Urology 2003; 61: 523–527.
24. Юрьева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник нефролога. Клиническая и лабораторная диагностика. М: «Оверлей» 2007; 355. [Yuryeva E.A., Dlin V.V. Diagnostic reference book of the nephrologist. Clinical and laboratory diagnostics. Moscow: «Overlej» 2007; 355. (in Russ)]
25. Добрынина М.В., Клембовский А.И., Длин В.В., Рыков М.И. Изменения почечного кровотока у детей с различными морфологическими вариантами гломерулонефрита. Нефрология и диализ 2005; 7(1): 37–41. [Dobrynina M.V., Klembovsky A.I., Dlin V.V., Rykov M.I. Changes in renal blood flow in children with different morphological variants of glomerulonephritis. Nefrologiya i dializ 2005; 7(1): 37–41. (in Russ)]

Поступила 08.12.17

Received on 2017.12.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей

Т.П. Макарова, Ю.С. Мельникова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease

T.P. Makarova, Yu. S. Melnikova

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

Цель: оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1 и оксид азота) и элементного статуса (цинк, железо, магний) у детей на разных стадиях хронической болезни почек. **Обследованы** 104 пациента в возрасте от 2 до 17 лет с различными стадиями хронической болезни почек: 63 ребенка с I стадией болезни, 26 – с III стадией и 15 – с V стадией болезни. **Результаты:** у пациентов с хронической болезнью почек выявлено повышение уровня эндотелина-1 в крови с одновременным снижением продукции оксида азота по мере прогрессирования заболевания от I до V стадии. Увеличение в 2,5 раза содержания эндотелина-1, установленное у больных с V стадией хронической болезни почек, сопровождалось снижением в 5,5 раза отношения оксид азота/эндотелин-1. У больных детей выявлены нарушения элементного статуса, проявляющиеся снижением содержания в сыворотке крови цинка, железа, магния уже на I стадии, с максимальной реализацией при III стадии болезни. У 68,3% пациентов с хронической болезнью почек наблюдалась артериальная гипертензия. Определены прямые корреляции между содержанием сывороточного железа и магния в крови с уровнем артериального давления у пациентов при I стадии хронической болезни почек. При III и V стадии болезни установлена прямая корреляция показателя сывороточного магния с уровнем артериального давления и концентрацией оксида азота. **Выводы:** у детей с хронической болезнью почек наблюдается эндотелиальная дисфункция и нарушения элементного статуса начиная с I стадии развития заболевания, что может рассматриваться как факторы, определяющие прогрессирование патологического процесса в почках.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, эндотелиальная дисфункция, артериальное давление, цинк, железо, магний.

Для цитирования: Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 48–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52

Objective: evaluation of markers of endothelial dysfunction (endothelin-1 and nitric oxide) and elemental status (zinc, iron, magnesium) in children and adolescents at different stages of chronic kidney disease (CKD). The study includes 104 patients aged 2 to 17 years with different stages of CKD: 63 patients with I stage of CKD, and 26 patients with CKD stage III and 15 patients with CKD V stage. **Results:** in patients with CKD, endothelin-1 increased with simultaneous decrease in production of nitric oxide in the progression of CKD from I to V stage. The increase of the content of endothelin-1 by 2.5 times determined in patients with stage V CKD, which was accompanied by a decline of the ratio of the concentrations of NO/ET-1 by 5.5 times. In patients with CKD, elemental status impairments were detected, manifested by a decrease in the content of zinc, iron, and magnesium in the serum of blood at the first stage, with the maximum implementation in stage III CKD. Hypertension was detected in 68.3% of patients with CKD. Direct correlations were found between the content of serum iron and magnesium with the level of arterial pressure in patients with stage I CKD. In III and V stage CKD, a direct correlation of serum magnesium with blood pressure level and nitric oxide concentration was established. **Conclusion:** children with CKD have endothelial dysfunction and elemental status disorders, beginning with the first stage of CKD development, which can be considered as factors determining the progression of the pathological process in the kidneys.

Key words: children, chronic kidney disease, endothelial dysfunction, blood pressure, zinc, iron, magnesium.

For citation: Makarova T.P., Melnikova Yu.S. Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(2): 48–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52

Патология органов мочевой системы занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детей. Хроническая болезнь почек у детей составляет 1/3 часть среди нефрологической патологии, при этом уровень заболеваемости ежегодно увеличивается [1]. Концепция хронической болезни

почек, отражающая характер и скорость прогрессирования патологии до терминальной стадии почечной недостаточности, определяет необходимость поиска маркеров повреждений почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, что имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения пациентов [2].

В развитии почечной патологии и особенно в возникновении осложнений при хронической болезни почек одну из главных ролей на сегодняшний день отводят нарушению функции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция является следствием дисбаланса между продукцией вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных соединений, с одной

© Макарова Т.П., Мельникова Ю.С., 2018

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-5722-8490

Мельникова Юлия Сергеевна – асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ, ORCID 0000-0001-6633-6381 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

стороны, и вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных субстанций — с другой. При этом эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих звеньев в патогенезе заболеваний почек иммунного и неиммунного генеза и независимым фактором риска прогрессирования хронической болезни почек [3].

В настоящее время установлена важная роль макро- и микроэлементов в развитии эндотелиальной дисфункции. По данным литературы, магний участвует в развитии эндотелиальной дисфункции за счет селективного уменьшения высвобождения оксида азота клетками эндотелия коронарных сосудов, последний служит эндогенным вазодилататором и ингибитором агрегации и адгезии тромбоцитов [4, 5]. Кроме того, длительный дефицит магния в большинстве случаев сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии и даже может привести к гибели пациента [4–6].

Цинк входит в состав важнейшего фермента антиокислительной системы — супероксиддисмутазы. Пониженная активность антиокислительной системы ведет к хроническому оксидативному стрессу и играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии [6–8].

Железо — металл с переменной валентностью — легко способствует образованию в организме активных форм кислорода, которые могут вызывать повреждение эндотелия. Дефицит железа в организме рассматривается как один из ведущих факторов развития анемии при почечной недостаточности, которая сопровождается оксидативным стрессом. Дисфункция эндотелия в свою очередь служит причиной синдрома неадекватной продукции эритропоэтина на гипоксию, усугубляет течение анемии и является предиктором более высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Таким образом, комплексное изучение маркеров эндотелиальной дисфункции вместе с гомеостазом цинка, железа и магния у детей и подростков с различными стадиями хронической болезни почек позволит определить их клиническое значение в прогрессировании почечной патологии.

Цель исследования: оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, оксид азота) и элементного статуса у детей на разных стадиях хронической болезни почек.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено рандомизированное одномоментное исследование, в которое были включены 104 пациента в возрасте от 2 до 17 лет с различными стадиями хронической болезни почек. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от стадии болезни в соответствии с клиническими рекомендациями по хронической болезни почек Национального почечного фонда США (2002) и Российскими

национальными рекомендациями по хронической болезни почек (2012). В 1-ю группу вошли 63 пациента с I стадией болезни (СКФ* выше или равна 90 мл/мин/1,73м²), средний возраст пациентов 11,26±3,8 года, во 2-ю группу — 26 пациентов с хронической болезнью почек III стадии (СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73м²), средний возраст пациентов 12,7±3,79 года, в 3-ю группу — 15 пациентов с хронической болезнью почек V стадии (СКФ менее 15 мл/мин/1,73м²), средний возраст 16,47±1,25 года. Контрольную группу составили 38 условно здоровых ребенка, сопоставимых по полу и возрасту. Все пациенты и/или их родители подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена на базе нефрологического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа ELISA, используя наборы фирмы «Biomedica» (Австрия). О содержании оксида азота в сыворотке крови судили по уровню его стабильных метаболитов нитритов (NO₂⁻) и нитратов (NO₃⁻), которые определяли по методу В.А. Метельской и Н.Г. Гумановой (2005). Содержание цинка, железа и магния в сыворотке крови выявляли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравнимых совокупностей на нормальность распределения. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали достоверное повышение концентрации эндотелина-1 во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Продукция оксида азота оказалась наибольшей у больных с I стадией хронической болезни почек и достоверно превышала значения контрольной группы ($p < 0,001$).

Изучение содержания маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови в зависимости от стадии хронической болезни почек с помощью критерия Краскела–Уоллиса выявило общую тенденцию для всех изучаемых показателей: прогрессирование

* Скорость клубочковой фильтрации.

стадии хронической болезни почек сопровождалось статистически значимым повышением уровня эндотелина-1 и снижением содержания оксида азота в сыворотке крови ($p < 0,001$ во всех случаях). Сопоставление отношения оксид азота/эндотелин-1 у больных и в контрольной группе показало отсутствие изменений этого параметра у детей с I стадией хронической болезни почек. По мере прогрессирования болезни отмечалось снижение медианы отношения оксид азота/эндотелин-1 с 55,63 усл. ед. при хронической болезни почек I стадии до 13,56 усл. ед. при хронической болезни почек V стадии (табл. 1).

Таким образом, выявленная повышенная концентрация эндотелина-1 на I стадии хронической болезни почек может свидетельствовать о нарушении вазомоторной функции эндотелия уже на ранних стадиях заболевания. По мере прогрессирования болезни отмечено нарастание уровня эндотелина-1 в сыворотке крови, что демонстрирует большое прогностическое значение вазоконстрикции на этапах формирования нефросклероза [10]. Максимальный уровень оксида азота у детей, выявленный нами при I стадии хронической болезни почек, способствует торможению нарушения функции эндотелия, обусловленного гиперпродукцией эндотелина-1, что в этих условиях является благоприятным фактором. По мере прогрессирования хронической болезни почек у детей продукция оксида азота существенно уменьшалась, что сопровождалось значимым снижением отношения оксид азота/эндотелин-1, преобладанием уровня вазопрессорного

эндотелина-1 и формированием эндотелиальной дисфункции [10].

Учитывая, что артериальная гипертензия — немаловажный фактор прогрессирования почечной патологии, всем пациентам старше пятилетнего возраста с хронической болезнью почек было проведено суточное мониторирование артериального давления, по результатам которого у 68,3% пациентов выявлена артериальная гипертензия, несмотря на проводимую гипотензивную терапию (табл. 2).

Проведенный однофакторный дисперсионный анализ позволил установить статистически значимые различия показателей артериального давления в зависимости от стадии хронической болезни почек ($p < 0,05$ во всех группах). Во всех случаях средние значения показателей увеличивались с прогрессированием заболевания. Ночные показатели артериального давления также имели общую тенденцию: отмечались статистически значимые различия при сравнении показателей пациентов с хронической болезнью почек V и I стадии (для систолического артериального давления (САД) — $p < 0,001$, для диастолического артериального давления (ДАД) — $p < 0,001$), при сравнении показателей пациентов с хронической болезнью почек V и III стадии (как для САД, так и для ДАД — $p = 0,01$). Существенное повышение ночных показателей артериального давления отмечено при прогрессировании стадии хронической болезни почек.

При изучении элементного статуса у пациентов выявлено статистически значимое снижение сывороточного уровня цинка, железа и магния по срав-

Таблица 1. Сравнение содержания в сыворотке крови эндотелина-1 и оксида азота у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек

Table 1. Comparison of blood serum endothelin-1 and nitric oxide in patients with different stages of chronic kidney disease

Показатель	Стадия хронической болезни почек					
	I		III		V	
	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,8	0,2–1,1	1,05	1,0–1,5	2,0	1,6–3,0
Оксид азота, мкмоль/л	47,99	39,64–66,77	34,42	25,04–60,51	26,08	18,78–29,21
Оксид азота / эндотелин-1, усл. ед.	55,63	32,91–344,3	39,29	25,04–52,86	13,56	6,96–18,08

Примечание. * — Различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$).

Таблица 2. Результаты сравнения показателей артериального давления в зависимости от стадии хронической болезни почек

Table 2. The results of the comparison of indicators of blood pressure depending on the stage of of chronic kidney disease

Показатель	Стадия хронической болезни почек		
	I	III	V
САД, день	126,86±14,49	131,75±16,44	141,7±10,12
ДАД, день	74,0±8,95	76,5±9,18	82,3±13,14
САД, ночь	112,84±12,55	117,13±14,27	130,5±11,82
ДАД, ночь	60,68±6,81	64,88±9,34	74,9±13,25

Примечание. * — Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3. Содержание элементов в сыворотке крови (в мкг/мл) у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП) по сравнению с контрольной группой

Table 3. Content of elements in blood serum ($\mu\text{g/ml}$) in patients with different stages of chronic kidney disease compared to control group

Элемент	Контроль ($n=38$)	Стадия хронической болезни почек		
		I ($n=63$)	III ($n=26$)	V ($n=15$)
Цинк	$1,09 \pm 0,14$	$0,76 \pm 0,14$	$0,74 \pm 0,21$	$0,77 \pm 0,09$
Железо	$2,142 \pm 0,194$	$1,16 \pm 0,07$	$0,94 \pm 0,11$	$1,26 \pm 0,15$
Магний	$2,11 \pm 0,25$	$1,85 \pm 0,31$	$1,78 \pm 0,11$	$1,87 \pm 0,1$

Примечание. $p < 0,001$.

нению с контрольной группой ($p < 0,001$). По результатам проведенного дисперсионного анализа содержание микро- и макроэлементов в сыворотке крови не имело существенных различий в зависимости от стадии хронической болезни почек ($p > 0,05$ во всех случаях). Однако необходимо отметить общую тенденцию к снижению содержания цинка, железа и магния в сыворотке крови у пациентов с III стадией хронической болезни почек и тенденцию к увеличению показателей при хронической болезни почек V стадии (табл. 3).

Нами проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции, содержания элементов в сыворотке крови и показателей артериального давления у пациентов с хронической болезнью почек. Для пациентов с I стадией болезни следует отметить статистически значимые обратные корреляции показателей САД и ДАД с содержанием железа в сыворотке крови ($p = 0,032$ и $p = 0,029$ соответственно) и с содержанием сывороточного магния ($p = 0,043$ и $p = 0,047$ соответственно). Также нами была проведена оценка прогностической значимости содержания железа и магния в сыворотке крови с целью определения вероятности повышения дневных показателей САД выше 130 мм рт.ст. с помощью метода ROC-кривых. Критическим уровнем сывороточного железа являлся показатель 1,013 мкг/мл, а магния — 1,835 мг/дл. При снижении содержания указанных элементов ниже критического уровня прогнозировалось увеличение САД выше 130 мм рт.ст. Среди пациентов с III и V стадией хронической болезни почек также была установлена статистически значимая обратная корреляция магния в сыворотке крови с показателями артериального давления: дневного САД и ночного САД ($p < 0,001$) и ночного

ДАД ($p = 0,033$) и прямая корреляция содержания магния в сыворотке крови с уровнем сывороточного оксида азота ($r_s = 0,497$; $p = 0,046$ и $r_s = 0,673$; $p = 0,013$ соответственно).

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей с хронической болезнью почек наблюдается эндотелиальная дисфункция начиная с I стадии развития заболевания. При этом максимальное увеличение (в 2,5 раза) содержания такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин-1, было установлено у больных с V стадией хронической болезни почек, что сопровождалось снижением концентрации вазодилатора оксида азота и снижением в 5,5 раза отношения оксид азота/эндотелин-1 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует о наиболее выраженных изменениях функционального состояния эндотелия у пациентов с V стадией хронической болезни почек. Нарушения элементного статуса, проявляющиеся статистически значимым снижением содержания в сыворотке крови цинка, железа, магния, были выявлены уже на I стадии, с максимальной реализацией при III стадии хронической болезни почек. Диагностическую значимость для прогнозирования дневного и ночного САД имели два элемента: магний и железо. При снижении содержания железа ниже 1,013 мкг/мл, а магния — менее 1,835 мг/дл прогнозировалось увеличение САД выше 130 мм рт.ст. Установленная статистически значимая прямая корреляция содержания магния в сыворотке крови с уровнем оксида азота и обратная корреляция с уровнем артериального давления позволяет заключить участие магния в синтезе оксида азота и в регуляции артериального давления при хронической болезни почек у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Иванова И.Е. Хроническая болезнь почек у детей и подростков. Здравоохранение Чувашии 2013; 2: 38–45. [Ivanova I.E. Chronic kidney disease in children and adolescents. Zdravoohranenie Chuvashii 2013; 2: 38–45. (in Russ)]
2. Комарова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Цыгин А.Н., Костюшина И.С. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей. Рос педиатр журн 2012; 5: 23–26. [Komarova O.V., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Tsygin A.N., Kostyushina I.S. Endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease. Russian Journal of Pediatrics 2012; 5: 23–26.]

- dren with chronic kidney disease. *Ros pediatri zhurn* 2012; 5: 23–26. (in Russ)]
3. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96(4): 659–665. [Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2015; 96(4): 659–665. (in Russ)]
 4. Watson R.R., Preedy V.R., Zibadi S. Magnesium in human health and disease. New York: Humana Press, 2013; 309.
 5. Kanbay M., Yilmaz M.I., Apetrii M., Saglam M., Yaman H., Unal H.U. et al. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2012; 36(3): 228–237. DOI: 10.1159/000341868
 6. Хабибрахманова З.Р., Макарова Т.П., Садыкова Д.И. Показатели обмена микро-и макроэлементов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в районах с различной экологической обстановкой. *Казанский медицинский журнал* 2013; 94(6): 798–803. [Habibrahmanova Z.R., Makarova T.P., Sadykova D.I. Metabolism of quantity elements and essential trace elements in patients with essential arterial hypertension in different ecological settings. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2013; 94(6): 798–803. (in Russ)]
 7. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr* 2013; 4(1): 82–91. DOI: 10.3945/an.112.003038
 8. Lobo J.C., Stockler-Pinto M.B., Farage N.E., Faulin Tdo E., Abdalla D.S., Torres J.P. et al. Reduced plasma zinc levels, lipid peroxidation, and inflammation biomarkers levels in hemodialysis patients: implications to cardiovascular mortality. *Renal Failure* 2013; 35(5): 680–685. DOI: 10.3109/0886022X.2013.789960
 9. Петухов В.С., Занько С.Н. Дефицит железа и дисфункция эндотелия как факторы риска и диагностические маркеры плацентарной недостаточности. *Вестник ВГМУ* 2011; 10(3): 55–64. [Petuhov V. S., Zan'ko S.N. Iron deficiency and endothelial dysfunction as risk factors and diagnostic markers of placental insufficiency. *Vestnik VGMU* 2011; 10(3): 55–64. (in Russ)]
 10. Смирнов И. Е., Кучеренко А.Г., Комарова О.В. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей. *Рос педиатр журн* 2014; 17(6): 10–15. [Smirnov I. E., Kucherenko A.G., Komarova O.V. Biomarkers of the formation of nephrosclerosis in chronic kidney disease in children. *Ros pediatri zhurn* 2014; 17(6): 10–15. (in Russ)]

Поступила 14.02.18

Received on 2018.02.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Диагностика систолической миокардиальной дисфункции: анализ деформации миокарда

О.С. Грознова¹, Н.Ю. Черных¹, А.А. Тарасова²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Diagnosis of systolic myocardial dysfunction: analysis of myocardial deformity

O.S. Groznova¹, N.Yu. Chernykh¹, A.A. Tarasova²

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

²Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Современным высокоинформативным методом функциональной диагностики миокарда является исследование миокардиального стрейна, т.е. изменения геометрии миокарда, оцениваемого в разных направлениях. В стрейне выделяют деформацию (изменение стартовой, или исходной геометрии) и перформацию (восстановление исходной геометрии). Рассмотрены стадии развития систолической миокардиальной дисфункции (ранняя, развернутая и стадия декомпенсации), а также процессы, протекающие в каждой стадии в миокарде. Самые ранние проявления систолической миокардиальной дисфункции — снижение показателей продольного стрейна и компенсаторное повышение показателей циркулярного (и радиального) стрейна. Снижение глобальной фракции выброса выявляется только на стадии декомпенсации.

Приведены нормативные данные о величине продольного, радиального и циркулярного стрейна у взрослых, а также собственные данные о величине радиального и продольного стрейна у детей. При обследовании 37 детей в возрасте от 7 до 17 лет без заболеваний миокарда сегментарный радиальный стрейн в среднем составил $34 \pm 9\%$ (нижняя граница нормы 20%). Достоверных различий в величине сегментарного радиального стрейна в группах детей в возрасте 7–11 и 12–17 лет, а также в группах детей с площадью поверхности тела от $0,65$ до $1,3$ м² и от $1,31$ до $1,73$ м² выявлено не было. Нижняя граница нормы для продольного стрейна в исследуемой группе составила -20% .

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, миокардиальная дисфункция, деформация миокарда, стрейн, нормативные показатели.

Для цитирования: Грознова О.С., Черных Н.А., Тарасова А.А. Диагностика систолической миокардиальной дисфункции: анализ деформации миокарда. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 53–57. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-53-57

A modern highly informative method for the functional diagnosis of the myocardium is the study of the myocardial strain, i.e. changes in the geometry of the myocardium, evaluated in different directions. In the strain, the deformation (change of the starting, or initial geometry) and the transformation (restoration of the original geometry) are distinguished. The stages of development of systolic myocardial dysfunction (early, deployed and decompensation stages), as well as the processes in the myocardium at each stage were studied. The earliest manifestations of systolic myocardial dysfunction are a decline in the longitudinal strain and compensatory increase in performance of the circular (and radial) strain. The reduction of the global ejection fraction is revealed only at the stage of decompensation. The standard data on the magnitude of the longitudinal, radial and circular strain in adults are given, as well as own data on the magnitude of the radial and longitudinal strain in children. In 37 children without myocardial diseases at the age from 7 to 17 years, segmental radial strain on the average was $34 \pm 9\%$ (the lower limit of the norm is 20%). No significant differences in the magnitude of radial segmental strain in groups of children aged 7–11 and 12–17, as well as in the groups of children with body surface area from 0.65 to 1.3 m² and from 1.31 to 1.73 m² were revealed. The lower limit of the norm for the longitudinal strain in the study group was -20% .

Key words: children, hypertrophic cardiomyopathy, myocardial dysfunction, myocardial deformity, strain, standards.

For citation: Groznova O.S., Chernykh N.A., Tarasova A.A. Diagnosis of systolic myocardial dysfunction: analysis of myocardial deformity. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(2): 53–57 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-53-57

Кардиомиопатия всегда воспринимается кардиологами как тяжелое инвалидизирующее заболевание, имеющее неблагоприятный прогноз. Диагноз

кардиомиопатии устанавливается только на фоне уже имеющейся миокардиальной дисфункции (систолической, диастолической или электрической), что заложено в само определение кардиомиопатии как гетерогенной группы ассоциированных с миокардом заболеваний, сопровождающихся механической и/или электрической дисфункцией, обычно (но не всегда) приводящих к гипертрофии или дилатации и имеющих различные (часто генетические) причины. То есть наличие миокардиальной дисфункции необходимо для диагностики кардиомиопатии.

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., вед. н.с. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Черных Надежда Юрьевна — аспирантка РНИМУ им. Н.И. Пирогова
125412 Москва, ул.Талдомская д. 2

Тарасова Алла Алексеевна — д.м.н., проф. кафедры ультразвуковой диагностики детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
125993 Москва, Баррикадная ул., д. 2/1

Но на каких основаниях можно констатировать наличие у больного дисфункции миокарда? Для правильного понимания особенностей развития миокардиальной дисфункции важно:

- знать о принципах взаимодействия структур сердца и физиологических механизмах реализации сокращения миокарда;
- понимать, какие физиологические и патологические компенсаторные механизмы могут быть реализованы в сердце;
- представлять закономерность смены изменений, происходящих в сердце на фоне прогрессирования патологических процессов;
- знать нижнюю границу нормы для показателей деформации миокарда.

Врачи общей практики привыкли выносить суждение о миокардиальной дисфункции, основываясь на данных эхокардиографии (глобальная фракция выброса левого желудочка) и доплерографии (исследование трансмитрального кровотока). В последнее десятилетие эти параметры дополняют показания глобальной продольной деформации миокарда (продольный стрейн). В настоящей статье мы хотели бы более детально разобраться в этапах формирования систолической миокардиальной дисфункции и представить современные возможности ее диагностики.

Стрейн — это изменение геометрии миокарда, оцениваемое в разных направлениях. В стрейне выделяют деформацию (изменение стартовой, или исходной геометрии) и перформацию (восстановление исходной геометрии). Стрейн миокарда исследуют в продольном, радиальном и циркулярном направлениях. Это понятие в кардиологии для большинства докторов все еще достаточно новое и не всегда ясное в плане клинического использования [1]. Несмотря на наличие ультразвуковых аппаратов экспертного класса, использование сложных программ оценки информации и высокую автоматизацию процесса ее обработки, для получения адекватных результатов стрейна необходимо специальное обучение специалиста, непосредственно проводящего измерения. Принципиально важным для получения объективного результата исследования является: правильное выведение осей сердца, по которым производится измерение; отсутствие у больного во время исследования выраженной тахикардии; оптимизация визуализации изображения (рис. 1).

Стрейн рассчитывается по известной формуле:

$$\text{Стрейн} = (L - L_0) / L_0,$$

где L — исходный исследуемый размер миокарда (длина или толщина, или периметр по короткой оси), L_0 — размер того же участка миокарда, но уже после произведенного систолического или диастолического движения [2].

Стрейн связан с глобальной фракцией выброса желудочка через показатель ударного объема. При снижении стрейна происходит увеличение

конечного систолического диаметра желудочка сердца и уменьшение толщины его стенки. Это приводит к снижению ударного объема и уменьшению фракции выброса [3]. Но для суждения об адекватности фракции выброса желудочка важно также оценивать взаимодействие миокардиальных сегментов. Ведь только если большинство сегментов желудочка имеют сниженные показатели стрейна, произойдет снижение систолической функции. А если стрейн миокардиальных сегментов различен?

Существуют четыре возможные трактовки стрейна миокардиального сегмента: удовлетворительный стрейн (к нему же относят высокий стрейн), сниженный стрейн, отсутствие стрейна (нулевой стрейн) и парадоксальный стрейн. Если какие-то сегменты миокарда имеют сниженный, нулевой или даже парадоксальный стрейн, но остальные — удовлетворительный или повышенный, то глобальная фракция выброса может быть компенсирована за счет гиперфункции отдельных сегментов и иметь нормальное значение, несмотря на уже текущий процесс механической дисфункции в миокарде [4].

Мнимому благополучию показателя фракции выброса могут также способствовать повышение скорости стрейна, увеличение ротации миокарда и/или скручивания миокарда (разнонаправленной ротации базальных и верхушечных сегментов левого желудочка). При снижении стрейна активизация вышеперечисленных механизмов компенсации приводит к тому, что показатель фракции выброса желудочка сердца остается нормальным [5] (рис. 2).

Почему же стрейн так важен при оценке миокардиальной дисфункции? Почему не сосредоточиться на исследовании ротации и скручивания (хотя они также очень важны)? Потому что скручивание очень сильно зависит от показателей жесткости миокарда (т.е. от распространенности фиброзных

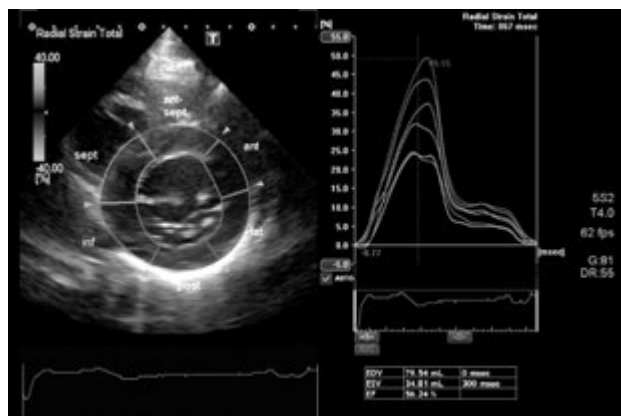


Рис. 1. Показатели сегментарного радиального стрейна у ребенка без заболеваний миокарда.

Во всех базальных сегментах левого желудочка показатели сегментарного радиального стрейна в пределах нормы.

Fig. 1. Segmental radial strain in a child without myocardial diseases: in all basal segments of the left ventricle, the parameters of the segmental radial strain within the normal limits.

процессов в самом миокарде, от состояния перикарда и прочих анатомических факторов), а ротация — от характера ориентации мышечных волокон, что также является индивидуальной анатомической характеристикой. Стрейн же напрямую и высокочувствительно зависит от потребления миокардом кислорода: чем больше миокард потребляет кислорода, тем больше показатели стрейна. Но для врачей более важно не увеличение стрейна, а его снижение при недостаточном потреблении/поступлении кислорода в миокард (для этого необходимо определить нижнюю границу нормы для различных видов стрейна). Такой процесс протекает при ишемических изменениях в миокарде, которые лежат в основе систолической миокардиальной дисфункции.

Вышесказанное подводит нас к тому, что систолическая **миокардиальная дисфункция начинается не в момент констатации снижения глобальной фракции выброса левого желудочка, а раньше**. Снижение фракции выброса левого желудочка — показатель декомпенсации патологических процессов, происходящих в миокарде [6, 7]. Это свидетельствует об уже имеющемся «срыве» компенсаторных процессов. Лечение больного с декомпенсацией — не самый перспективный путь терапии. Еще Гиппократ и Авиценна

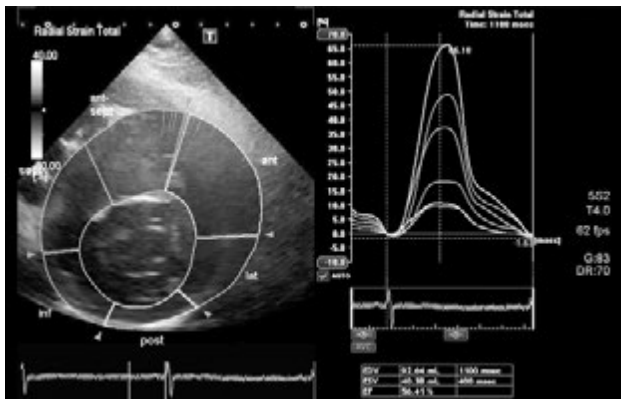


Рис. 2. Показатели сегментарного радиального стрейна у больного с гипертрофической кардиомиопатией.

Отмечается снижение сегментарного радиального стрейна в гипертрофированных сегментах левого желудочка (базальном переднем, базальном переднесептальном и базальном септальном) до 10% на фоне компенсаторного увеличения радиального стрейна в негипертрофированных сегментах левого желудочка (базальном латеральном, базальном заднем и базальном нижнем) до 65%. Глобальная фракция выброса на уровне базальных отделов левого желудочка остается нормальной (56%).

Fig. 2. Segmental radial strain in a child with hypertrophic cardiomyopathy.

The reduction of the segmental radial strain in the hypertrophied segments of the left ventricle (basal anterior, basal anterior-septal and basal septal) to 10% is observed with a compensatory increase in the radial strain in the non-hypertrophied segments of the left ventricle (basal lateral, basal posterior and basal lower) to 65%. The global ejection fraction at basal level of the left ventricle remains normal (56%).

говорили о том, что гораздо лучше не дать болезни прогрессировать, чем лечить человека в состоянии декомпенсации. То есть чем раньше диагностируется миокардиальная дисфункция, тем больше надежд на положительный эффект от лечения, доброкачественное течение и благоприятный прогноз.

Рассмотрим процессы, протекающие при систолической миокардиальной дисфункции. Для удобства описания мы выделим в ней три стадии развития: раннюю, развернутую и стадию декомпенсации (рис. 3). Какие процессы происходят в каждой из стадий?

В ранней стадии происходит незначительное снижение продольной деформации миокарда (продольного стрейна) и начальные проявления нарушения диастолической функции левого желудочка. Для компенсации возникающих изменений происходит увеличение показателей циркулярного стрейна. Глобальная фракция выброса желудочка остается нормальной [8].

Развернутая стадия миокардиальной дисфункции наступает тогда, когда показатели циркулярного стрейна перестают нарастать и начинают постепенно снижаться (однако циркулярный стрейн все еще находится в пределах нормативных значений). На этой стадии продолжается и усиливается снижение показателей продольного стрейна и нарастает диастолическая дисфункция левого желудочка [9]. Фракция выброса все еще находится в пределах нормативных значений. Наконец, в стадии декомпенсации происходит снижение показателей циркулярного стрейна ниже нормативных значений, тем самым истощаются компенсаторные механизмы и фракция выброса (только в этой стадии!) начинает снижаться [10].

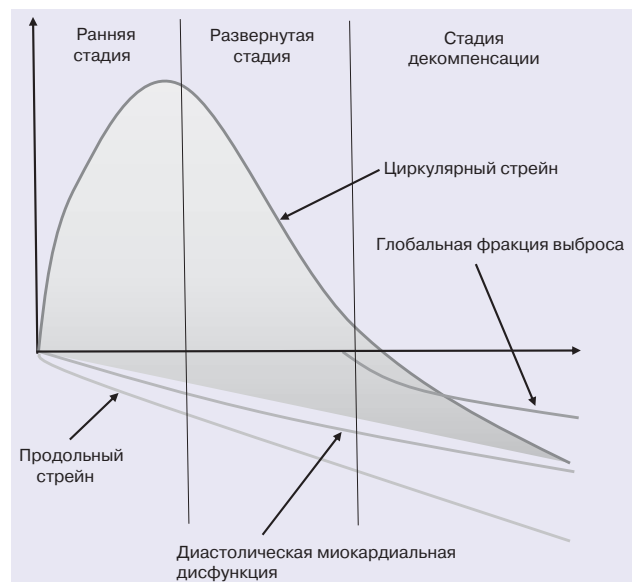


Рис. 3. Изменения в показателях стрейна и диастолической функции левого желудочка в зависимости от стадии миокардиальной дисфункции.

Fig. 3. Changes in the parameters of the left ventricle strain and diastolic function in depending on the stage of myocardial dysfunction.

Стоит также отметить, что показатели радиального стрейна являются одной из расчетных величин при исчислении циркулярного стрейна. Таким образом, радиальный и циркулярный стрейн взаимосвязаны прямой зависимостью. Радиальный стрейн наиболее однородный во всех миокардиальных сегментах в отличие от других видов стрейна.

Нормативные показатели глобального продольного стрейна для взрослой популяции хорошо известны (вплоть до нормативов для приборов различных производителей). Нижняя граница нормы глобального продольного стрейна левого желудочка для приборов фирмы General Electric составляет $-21,3 \pm 2,1\%$, для приборов фирмы Phillips $-18,9 \pm 2,5\%$, для Toshiba $-19,9 \pm 2,4\%$ [11]. Сходные данные приводят другие исследователи: $-20,4 \pm 3,4\%$ [12]. В последних публикациях авторы указывают на гендерные различия, для мужчин нормативные показатели ниже, чем для женщин: $-16,9$ и $-18,5\%$ соответственно [13].

Нормативные показатели нижней границы нормы глобальной радиальной деформации левого желудочка у взрослых при двухмерной визуализации составляют 28% [14]. По данным других исследователей [13] они несколько ниже: $24,6\%$. С возрастом показатели радиального стрейна имеют тенденцию к увеличению по мере нарастания толщины миокарда. Нижние границы нормативов глобальной циркулярной деформации составляют $-15,4\%$ [11], по данным других авторов, -17% [14].

В детской популяции интерпретация данных миокардиального стрейна производится в основном путем сопоставления с нормативами для взрослых. Такой подход не вполне правомерен, поскольку (как было отмечено выше) показатели стрейна с возрастом претерпевают изменения. К сожалению, до настоящего времени показатели нормы для различных видов стрейна в детской популяции все еще недостаточно ясны. В данной работе мы приводим результаты собственных исследований по оценке сегментарного радиального стрейна у детей без заболеваний миокарда и хронических соматических заболеваний.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 37 детей в возрасте от 7 до 17 лет (медиана возраста 11 лет). Ни у одного ребенка из группы не наблюдалось хронических соматических заболеваний и заболеваний миокарда. Дети обращались к кардиологу из-за жалоб на головную боль, потливость, боли в грудной клетке, по поводу которых было проведено кардиологическое обследование, не выявившее сердечно-сосудистых нарушений. Дети не занимались спортом; за последние 3 мес не имели острых респираторных заболеваний.

У всех обследованных на ЭКГ был синусовый ритм. Всем детям проведена эхокардиография на аппарате Toshiba Artida. Исследована деформация ле-

вого желудочка в базальном и срединном отделах левого желудочка в режиме 2D. В каждом из отделов сердца определена радиальная деформация (т.е. изменение толщины миокардиального сегмента во времени на протяжении одного сердечного цикла) в шести сегментах (нижнем, заднем, латеральном, переднем, переднесептальном и септальном). Верхушечные сегменты не исследовались, поскольку они не имеют прямоугольную форму (они треугольные), а также потому, что в области верхушки левого желудочка мышечные слои миокарда располагаются в виде петли, что затрудняет оценку вектора деформации.

Результаты и обсуждение

Сегментарный радиальный стрейн в исследуемой группе в среднем составил $34 \pm 9\%$, минимальное значение 20% , максимальное 54% . Ни в одном сегменте миокарда радиальный стрейн не снижался ниже 20% . При анализе радиального стрейна в зависимости от возраста ребенка (сравнивались группы детей в возрасте 7–11 и 12–17 лет), а также в зависимости от площади поверхности тела ребенка (сравнивались группы детей с площадью поверхности тела $0,65 \text{ м}^2$ – $1,3 \text{ м}^2$ и $1,31 \text{ м}^2$ – $1,73 \text{ м}^2$) достоверных различий в величине сегментарного радиального стрейна выявлено не было.

Продольный стрейн в исследуемой группе не снижался ниже -20% , что сопоставимо с аналогичными показателями во взрослой популяции.

Заключение

Исследование миокардиального стрейна является современным методом функциональной диагностики миокарда. Данный диагностический метод проводится на ультразвуковых аппаратах экспертного класса и позволяет на ранних стадиях установить наличие систолической миокардиальной дисфункции у взрослых и детей. Самыми ранними признаками систолической миокардиальной дисфункции являются снижение показателей продольного стрейна и компенсаторное повышение показателей циркулярного (и радиального) стрейна. Значения нижней границы нормы для детей, не имеющих заболеваний миокарда и хронических соматических заболеваний, составило в исследованной нами группе ($n=37$) для радиального стрейна 20% (что ниже показателей взрослой популяции), для продольного стрейна -20% (что сопоставимо с показателями взрослой популяции). Диастолическая миокардиальная дисфункция является одним из вариантов дисфункции миокарда, однако достоверность ее оценки у детей затруднительна вследствие физиологически высокой частоты сердечных сокращений. Снижение глобальной фракции выброса левого желудочка происходит при истощении компенсаторных процессов в миокарде в стадии декомпенсации систолической миокардиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., Haugaa K.H., Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 2016; 37(15): 1196–1207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529
2. Donadio Abduch M. C., Alencar A. M., Mathias W., de Campos Vieira M.L. Cardiac Mechanics Evaluated by Speckle Tracking Echocardiography. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(4): 403–412. pii: S0066-782X2014005000016
3. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381. DOI: 10.1714/2729.27821.
4. Черных Н.Ю., Грознова О.С., Довгань М.И., Подольский В.А. Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(5): 70–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-70-74> [Chernykh N.Yu., Groznova O.S., Dovgan' M.I., Podolskiy V.A. A change in myocardial deformity as an early marker for myocardial dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2016; 61(5): 70–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-70-74>. (in Russ)]
5. Onishi T., Saha S.K., Delgado-Montero A., Ludwig D.R., Onishi T., Schelbert E.B. et al. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 587–596. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.018.
6. Kosmala W., Jellis C.L., Marwick T.H. Exercise limitation associated with asymptomatic left ventricular impairment: analogy with stage B heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(3): 257–266. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.044.
7. Uzieblo-Życzkowska B., Krześiński P., Gielerak G., Skrobowski A. Speckle tracking echocardiography and tissue Doppler imaging reveal beneficial effect of pharmacotherapy in hypertensives with asymptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11(6): 334–342. DOI: 10.1016/j.jash.2017.03.009.
8. Kalam K., Otahal P., Marwick T.H. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014; 100(21): 1673–1680. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
9. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
10. Yurdakul S., Doğan A., Aytekin S. Assessment of subclinical left ventricular systolic function using strain imaging in the follow-up of patients with chronic mitral regurgitation. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017; 45(5): 426–433. DOI: 10.5543/tkda.2017.92837.
11. Takigiku K., Takeuchi M., Izumi C., Yuda S., Sakata K., Ohte N., Tanabe K., Nakatani S. Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain. Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle Study. *Circ J* 2012; 76(11): 2623–2632.
12. Sun J.P., Pui-Wai Lee A., Wu C., Lam Y.Y., Hung M.J., Chen L., Hu Z., Fang F., Yang X.S., Merlino J.D., Yu C.M. Quantification of Left Ventricular Regional Myocardial Function Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Healthy Volunteers- A Multi-Center Study. *Int J Cardiol* 2013; 167(2): 495–501. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.01.071.
13. Kocabay G., Muraru D., Peluso D., Cucchini U., Mihaila S., Padayattil-Jose S., Gentian D., Iliceto S., Vinereanu D., Badano L.P. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67(8): 651–658. DOI: 10.1016/j.rec.2013.12.009.
14. Muraru D., Cucchini U., Mihailă S., Miglioranza M.H., Aruta P., Cavalli G. et al. Left ventricular myocardial strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(8): 858–871. DOI: 10.1016/j.echo.2014.05.010.

Поступила 18.01.18

Received on 2018.01.18

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Выбор вскармливания детей первого года жизни, проживающих в условиях военных действий

Т.В. Ширина¹, И.Б. Ершова¹, Т.А. Гончарова², Ю.О. Яковенко¹

¹ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск;

²Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Украина

Features of development of emotional-volitional functions of children depending on the type of feeding in terms of military conflict

T.V. Shirina¹, I.B. Yershova¹, T.A. Goncharova², Yu.O. Yakovenko¹

¹St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk

²M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

Цель исследования: обоснование выбора вскармливания путем изучения состояния эмоционально-волевой функции у детей раннего возраста, родившихся и проживающих в г. Луганске и г. Донецке во время боевых действий. Проведено динамическое клиническое обследование с оценкой темпов эмоционально-волевого развития 68 детей, находившихся в зоне военного конфликта (основная группа). Из них 32 ребенка находились на естественном вскармливании — подгруппа 1а, 36 детей получали искусственное вскармливание — подгруппа 1б. Вторую (контрольную) группу составили 88 детей, проживавших вне зоны военного конфликта. Из них 47 детей находились на грудном вскармливании — подгруппа 2а, 41 ребенок — на искусственном вскармливании — подгруппа 2б. Оценку уровня эмоционально-волевого развития детей осуществляли с помощью стандартизированной клинико-психологической методики «Гном».

Результаты. Показано, что развитие эмоционально-волевой функции у детей зависит от вида вскармливания и окружающей обстановки. Несмотря на стрессогенную ситуацию, грудное молоко и телесный контакт с матерью способствовали более высокому уровню эмоционально-волевого развития, чем в сравниваемой подгруппе детей (1б), но стресс войны привел к торможению эмоционально-волевой функции в сопоставлении с детьми, получавшими аналогичное вскармливание и пребывавшими в мирных условиях.

Ключевые слова: дети раннего возраста, естественное вскармливание, искусственное вскармливание, эмоционально-волевое развитие, стрессогенная ситуация.

Для цитирования: Ширина Т.В., Ершова И.Б., Гончарова Т.А., Яковенко Ю.О. Выбор вскармливания детей первого года жизни, проживающих в условиях военных действий. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 58–63. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–2–58–63

The aim of the research is to study the state of emotional-volitional function in infants, who were born and living in Lugansk and Donetsk during the military conflict. A dynamic clinical examination was made with the assessment of the rate of emotional-volitional development in 68 children in the area of military conflict. Among them 32 children were breast-fed, forming Ia (the main) group of children, and 36 children were bottle-fed, forming Ib (the comparison group). The second (control) group of our study consisted of 88 children, who were outside the area of military conflict. Among them there were 47 children, who were breast-fed (IIa group), and 41 children, who were bottle-fed (IIb group). The assessment of the level of emotional-volitional development in children was carried out using a standardized clinical-psychological technique called “Gnome”.

Results: The level of development of emotional-volitional function in children depends on the type of feeding and the environment. Despite the stressful situation the mother's milk and physical contact with the mother contributed to higher levels of emotional and volitional development compared to the comparison group of children. But the stress of the war still promoted inhibition of emotional and volitional development, compared with children, who had similar feeding, staying in a peaceful environment.

Key words: infants, breast-feeding, bottle-feeding, emotional-volitional development, stressful situation.

For citation: Shirina T.V., Yershova I.B., Goncharova T.A., Yakovenko Yu.O. Features of development of emotional-volitional functions of children depending on the type of feeding in terms of military conflict. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(2): 58–63 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–2–58–63

Значение естественного вскармливания для жизни младенцев неоспоримо. Кроме поступления необходимых нутриентов, грудное вскармливание обеспечивает очень тесную эмоциональную связь между матерью и ребенком. Во время кормления грудью ребенок удовлетворяет свои потребности не только в пище и воде, но также и в ласках, прикоснове-

нии и общении с матерью. Исследования показали, что кормление грудью способствует эмоциональному и психическому здоровью ребенка, улучшает его память и интеллект, снимает стресс.

Большим испытанием для мирного населения Донбасса стали военные события, проходящие в регионе. Особенно уязвимым оказалось детское

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Ширина Татьяна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета

Ершова Ирина Борисовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета

Яковенко Юлия Олеговна — студентка 6 курса педиатрического факультета Луганского государственного медицинского университета

91045 Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г

Гончарова Татьяна Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького 83003 Донецк, пр. Ильича, д. 16

население. Беременные женщины, находясь в кольце боевых действий, вынуждены были рожать под звуки канонады и салюты «градов». У многих матерей от сильнейшего стресса развилась алактация. А те матери, которые кормили грудью, были не до конца уверены в правильности своих действий. Ведь вместе с молоком они передавали младенцам гормоны стресса, которые в избытке вырабатывались в организме матери.

С появлением ребенка на свет начинается его первый и самый ответственный период психического развития. По некоторым наблюдениям, ребенок в возрасте до 3 лет приобретает большую часть информации об окружающем мире [1]. Поэтому очень важно, чтобы жизнь ребенка и его развитие в данный период были в условиях максимальной реализации возможностей этого возраста. В младенческом возрасте главным коммуникативным средством, с помощью которого ребенок может сообщить о своем состоянии, является общение посредством выразительных эмоциональных реакций. Другого средства у него пока нет. Эмоциональное развитие младенца закладывает основу эмоциональных реакций в будущем. Эта линия развития во многом зависит от условий и окружения ребенка [2, 3]. Эмоции (от лат. *emovere* – волную, потрясаю) – особый класс психических процессов и состояний, которые составляют непосредственное переживание ребенком действительности. Они отражают значимость действующих на него явлений и ситуаций, переплетаются с потребностями и выступают показателем того, как происходит их удовлетворение [4].

Важность изучения особенностей эмоциональной сферы детей определяется тем, что имеется тесная связь эмоционального и интеллектуального развития. Отмечено, что нарушения в эмоциональном развитии ребенка ведут к тому, что ребенок не может использовать другие способности, в частности интеллект, для дальнейшего развития [5]. По мере накопления жизненного опыта начинают проявляться волевые действия, которые становятся все сложнее. Важно то, что ребенок не просто узнает мир, а пытается каким-то образом подстроить его под себя. Именно это и есть волевые действия, которые являются очень важными показателями в жизни.

«Воля – это осознаваемая целенаправленная психическая активность, связанная с преодолением препятствий, требующая сосредоточения активного внимания, проявляющаяся в процессе познания и управления своей практической деятельностью» [6]. Вначале у новорожденного доминирует *инстинктивная деятельность*, которая направлена на удовлетворение витальных потребностей и не сопровождается осознанием цели, так как совершается по безусловно-рефлекторному типу. Но вскоре ей на смену приходит *произвольная деятельность*, выражающаяся в сознательных, целенаправленных актах.

Различают *активную* и *пассивную* произвольную деятельность. При *пассивной* произвольной деятельности достижение цели не представляет особой трудности и не требует особых усилий. За появлением мотивации сразу следует выполнение действия (например, захотел взять игрушку и взял).

При *активной* произвольной деятельности достижение цели связано с преодолением внешних и внутренних препятствий. Внешние препятствия объективны и не зависят от ребенка (природные явления, противодействия взрослых или других детей). Внутренние препятствия зависят от самого ребенка и связаны с его порой противоречивыми желаниями, с эмоциональным состоянием, уровнем притязаний, физическими возможностями [7].

Простейшие произвольные акты можно наблюдать у младенцев в виде осознаваемых целенаправленных действий. Так, в возрасте 1,5–2 мес ребенок способен сосредоточить внимание и рассматривать яркий предмет в продолжение 2–3 мин непрерывно. В этот же период он начинает совершать действия с предметами, игрушками [8]. Постепенно улучшается координация его движений, он приобретает и накапливает опыт взаимодействия с окружающей средой. В возрасте 5,5 – 6 мес это приносит результат и ребенок начинает действовать произвольно, взаимодействуя со взрослыми, манипулируя предметами. К 7 мес жизни нормально развивающийся ребенок, осваивая пространство, способен перемещать в нем предметы, останавливать их движение, менять направление движения и вновь придавать ускорение. К 10–12 мес жизни ребенок улучшает свою моторику и, побуждаемый взрослыми, совершает довольно много произвольных действий. К 2 годам произвольные действия ребенка носят признаки сознательного волевого акта: постановку цели, организацию исполнения, а сам процесс действия очень привлекателен для ребенка. На третьем году жизни произвольные акты совершаются под влиянием ситуативных переживаний, однако приобретенный опыт дает ребенку возможность предвидеть некоторые последствия своих действий, сознательно сдерживать те из них, которые мешают достижению цели.

В настоящее время, наряду с общими проблемами здоровья у детей, специалисты с озабоченностью отмечают рост эмоционально-волевых расстройств, которые выливаются в более серьезные проблемы в виде низкой социальной адаптации, склонности к асоциальному поведению, затруднений в обучении. Одной из причин нарушения эмоционально-волевого развития являются перенесенные стрессы. Отмечено, что во время сильного эмоционального напряжения гипобулические механизмы, обычно контролируемые сознанием, в какой-то мере теряют этот контроль, что проявляется возвращением к онтогенетически и филогенетически ранним формам реакций.

Учитывая значительную продолжительность военного конфликта на Донбассе и необходимость решения проблем благополучного вынашивания, рождения и развития детей в сложившейся стрессовой обстановке, неонатологи и педиатры поставили перед собой **цель**: изучить эмоционально-волевое развитие детей грудного и раннего возраста в зависимости от вида вскармливания и обосновать его выбор в условиях экстремальной ситуации, вызванной боевыми событиями в регионе.

Характеристика детей и методы исследования

Эмоционально-волевое развитие было изучено у 68 детей, родившихся в зоне боевых действий и находившихся под наблюдением до двухлетнего возраста. Эти дети составили 1-ю (основную) группу, которая была разделена на две подгруппы. В подгруппу 1а включены 36 детей, находившихся на грудном вскармливании в среднем до 1 года жизни, в подгруппу 1б вошли 32 ребенка на искусственном вскармливании.

Вторую (контрольную) группу составили 88 детей, проживавших вне зоны военного конфликта, в том числе 47 детей на грудном вскармливании (подгруппа 2а) и 41 — на искусственном вскармливании (подгруппа 2б). Все дети наблюдались до достижения двухлетнего возраста.

Оценку уровня эмоционально-волевого развития детей проводили с помощью стандартизированной клинико-психологической методики «Гном». Эта методика разработана сотрудниками отдела по изучению состояний риска функциональных и психических расстройств НЦПЗ РАМН Г.В. Козловской, А.В. Горюновой, В.И. Самохваловой в 1989 г., предложена для оценки нервно-психического развития доношенных детей в возрасте до 3 лет. Выбор указанной методики связан с тем, что она позволяет получить комплексную характеристику нервно-психического развития и провести дифференцированный анализ состояния разных сфер развития ребенка: сенсорной, моторной, эмоционально-волевой, познавательной и поведенческой. В статье мы представляем результаты исследования эмоционально-волевой функции, поскольку методика «Гном» стандартизирована и с ее помощью можно изолированно оценить динамику и особенности развития каждой сферы ребенка. Согласно методике, график нервно-психического обследования детей предусматривает обследование на первом году жизни каждый месяц, после года — каждые 3 мес, от 2 до 3 лет — 1 раз в полгода.

Для изучения эмоционально-волевой сферы исследуют формирование и постепенное усложнение и дифференцировку эмоциональных реакций (улыбка, смех, удивление, обида, гнев и т.д.), время появления и характер эмоционального резонанса (способность воспринимать эмоциональное состояние матери, близких людей и степень адекватности ответной эмоциональной реакции ребенка). Волевые

функции оценивают по степени выраженности спонтанной и ответной психической активности при выполнении заданий.

Для исследования уровня развития каждой функции предлагают 4 задания, каждое выполненное задание оценивают в 5 баллов. По окончании обследования проводят расчет коэффициента психического развития (КПР) путем суммирования результатов всех положительных оценок: $KПР = \Sigma(+n)$, где Σ — сумма оценок в баллах, $(+n)$ — оценки за все выполненные возрастные задания, $(-n)$ — оценки в баллах за невыполненные задания; 20 — условная сумма баллов за все 4 задания на определенный возраст.

Можно произвести расчет коэффициента психического развития с учетом индивидуальных возможностей ребенка, предъявляя ему тесты для более старшего или более младшего возраста. В таком случае ребенок получит больше или меньше 20 баллов. Сумма 18–22 балла по каждой функции означает норму, 16–17,9 балла или выше 22 баллов соответствует группе риска нарушения развития, ниже 16 баллов — группе нарушения развития.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования развития эмоционально-волевой функции у обследованных детей выявили зависимость ее уровня от вида вскармливания и окружающей обстановки. Так, у детей, находящихся на искусственном вскармливании в зоне проведения военных действий (подгруппа 1б), определены самые низкие показатели, начиная с первого месяца жизни. Причем в течение всего первого года жизни уровень эмоционально-волевого развития не превышал параметры группы риска (от 16 до 17,9 балла), а в критические возрастные периоды снижался еще больше (ниже 16 баллов) и соответствовал нарушению психического развития (табл. 1).

Так, в возрасте 3 и 4 мес показатели составляли $15,40 \pm 0,44$ и $15,81 \pm 0,60$ балла соответственно, в 6 и 7 мес жизни — $15,20 \pm 0,41$ и $15,89 \pm 0,46$ балла, а в 12 мес жизни — $15,73 \pm 0,51$ балла. В течение всего этого времени фиксировалась достоверная разница со всеми группами. И только в возрасте 1 год 9 мес мы впервые зарегистрировали показатели, соответствующие норме: $17,91 \pm 0,76$ балла.

Дети, пребывающие на грудном вскармливании в условиях боевых действий (подгруппа 1а), имели более высокое эмоционально-волевое развитие по сравнению с младенцами, получающими молочные смеси и находящимися в аналогичных условиях на протяжении всего периода наблюдения. При сопоставлении их показателей с параметрами детей, проживающих вне зоны военного конфликта, установлено, что различия зависели как от возраста детей, так и от вида вскармливания.

Так, в возрасте 1 мес достоверной разницы между показателями означенных подгрупп не выявлено.

Но уже в 2 мес жизни появились различия с младенцами, которые вскармливались смесями. Несмотря на стрессогенную ситуацию, материнское молоко и телесный контакт с матерью способствовали более высокому уровню эмоционально-волевого развития ($19,64 \pm 0,44$ балла) по сравнению с сопоставляемой подгруппой детей ($18,91 \pm 0,54$ балла). В 3 мес жизни разница между означенными подгруппами сохранилась и показатели в подгруппе 26 достигли даже уровня группы риска ($16,82 \pm 0,42$ балла). Но, несмотря на грудное вскармливание, стресс войны все-таки способствовал торможению эмоционально-волевого развития ($18,21 \pm 0,43$ балла) по сравнению с детьми, получающими аналогичное вскармливание, но пребывающими в мирных условиях ($20,13 \pm 0,57$ балла). Аналогичная ситуация сохранялась и в 4 мес жизни. В 5 мес жизни достоверная разница между развитием детей, вошедших в подгруппу 1а ($18,61 \pm 0,59$ балла) и подгруппу 26 ($17,54 \pm 0,50$ балла), исчезает. Однако показатели младенцев, находящихся в стрессогенных условиях войны и получающих грудное вскармливание, были ниже ($18,61 \pm 0,59$ балла), нежели у аналогичной группы детей по питанию, однако пребывающих вне зоны боевых действий ($20,44 \pm 0,59$ балла). В 6 мес жизни эта разница между вышеозначенными подгруппами увеличилась. Кроме того, показатели эмоционально-волевого развития детей на естественном вскармливании в стрессогенной обстановке ($17,25 \pm 0,40$ балла) достигли уровня группы риска и были ниже, чем у младенцев обеих подгрупп, расту-

щих в мирных условиях. Такое же соотношение сохранилось и в 7 мес жизни. В 8 мес жизни, несмотря на то, что показатели детей на грудном вскармливании в стрессовой ситуации соответствовали такому в группе риска ($17,96 \pm 0,53$ балла), достоверной разницы с показателями контрольной подгруппы 26 не было. С 9-го по 11-й месяц жизни уровень эмоционально-волевого развития в подгруппе 1а возрос и достиг нормальных показателей (от 18 до 20 баллов). Кроме того, с 10-го по 11-й мес жизни не было выявлено достоверной разницы между детьми этой подгруппы с обеими подгруппами младенцев, живущих в мирных условиях.

В 12 мес жизни у детей, находящихся на грудном вскармливании в регионе проведения военных действий, мы вновь наблюдали снижение параметров эмоционально-волевого развития до уровня группы риска ($17,29 \pm 0,47$ балла), которые были достоверно ниже, чем у детей, не испытывавших стресса войны. Такие показатели ($17,72 \pm 0,46$ балла) наблюдались на протяжении 3–4 мес. Только к полутора годам эмоционально-волевое развитие в данной подгруппе детей достигло нормы ($18,64 \pm 0,63$ балла) и не имело достоверной разницы с детьми, проживающими вне зоны боевых действий. В последующем в возрасте до 2 лет включительно мы не наблюдали достоверных различий показателей у детей подгруппы 1а с другими подгруппами.

Более детальный анализ компонентов эмоционально-волевой функции показал неравномерность

Таблица 1. Развитие эмоционально-волевой функции у обследованных детей

Table 1. The development of emotionally-willing function in examined children

Возраст	1-я группа		2-я группа	
	подгруппа 1а	подгруппа 1б	подгруппа 2а	подгруппа 2б
1 мес	$18,62 \pm 0,58^{**}$	$16,31 \pm 0,48^{*,\#,\#}$	$20,10 \pm 0,52^{**}$	$18,91 \pm 0,54^{**}$
2 мес	$19,64 \pm 0,44^{*,\#,\#}$	$16,02 \pm 0,50^{*,\#,\#}$	$20,21 \pm 0,46^{*,\#,\#}$	$18,13 \pm 0,45^{*,**,\#}$
3 мес	$18,21 \pm 0,43^{*,\#,\#}$	$15,40 \pm 0,44^{*,\#,\#}$	$20,13 \pm 0,57^{*,**,\#}$	$16,82 \pm 0,42^{*,**,\#}$
4 мес	$18,26 \pm 0,34^{*,\#,\#}$	$15,81 \pm 0,60^{*,\#,\#}$	$20,32 \pm 0,63^{*,**,\#}$	$17,13 \pm 0,35^{*,**,\#}$
5 мес	$18,61 \pm 0,59^{*,**}$	$16,00 \pm 0,49^{*,\#,\#}$	$20,44 \pm 0,59^{*,**,\#}$	$17,54 \pm 0,50^{*,**,\#}$
6 мес	$17,25 \pm 0,40^{*,\#,\#}$	$15,20 \pm 0,41^{*,\#,\#}$	$20,26 \pm 0,48^{*,**,\#}$	$18,53 \pm 0,39^{*,**,\#}$
7 мес	$17,37 \pm 0,44^{*,\#,\#}$	$15,89 \pm 0,46^{*,\#,\#}$	$20,39 \pm 0,50^{*,**,\#}$	$18,84 \pm 0,43^{*,**,\#}$
8 мес	$17,96 \pm 0,53^{*,**}$	$16,00 \pm 0,52^{*,\#,\#}$	$20,53 \pm 0,49^{*,**,\#}$	$18,75 \pm 0,47^{*,**,\#}$
9 мес	$18,31 \pm 0,54^{*,**}$	$16,24 \pm 0,64^{*,\#,\#}$	$20,42 \pm 0,47^{*,**,\#}$	$18,86 \pm 0,46^{*,**,\#}$
10 мес	$18,72 \pm 0,56^{**}$	$16,83 \pm 0,55^{*,\#,\#}$	$20,26 \pm 0,51^{**}$	$19,18 \pm 0,53^{**}$
11 мес	$18,39 \pm 0,55^{**}$	$16,64 \pm 0,52^{*,\#,\#}$	$20,31 \pm 0,65^{**}$	$19,07 \pm 0,56^{**}$
12 мес	$17,29 \pm 0,47^{*,\#,\#}$	$15,73 \pm 0,51^{*,\#,\#}$	$20,54 \pm 0,49^{*,**,\#}$	$18,86 \pm 0,48^{*,**,\#}$
1 год 3 мес	$17,72 \pm 0,46^{*,\#,\#}$	$15,98 \pm 0,53^{*,\#,\#}$	$20,83 \pm 0,50^{*,**,\#}$	$19,24 \pm 0,47^{*,**,\#}$
1 год 6 мес	$18,64 \pm 0,63^{**}$	$16,45 \pm 0,69^{*,\#,\#}$	$20,57 \pm 0,61^{**}$	$19,68 \pm 0,59^{**}$
1 год 9 мес	$19,17 \pm 0,59$	$17,91 \pm 0,76^{\#}$	$20,43 \pm 0,69^{**}$	$19,45 \pm 0,61$
2 года	$19,27 \pm 0,61$	$17,97 \pm 0,64^{\#}$	$20,48 \pm 0,64^{**}$	$19,52 \pm 0,66$

Примечание. Достоверные различия по сравнению: * – с подгруппой 1а, ** – с подгруппой 1б, # – с подгруппой 2а, ## – с подгруппой 2б.

и неоднозначность развития ее архитектоники. Нами были изучены следующие структурные элементы эмоционально-волевой функции:

- эмоциональные реакции (улыбка, смех, тревога, страх, обида);
- эмоциональный резонанс (способность воспринимать эмоциональное состояние других людей и адекватно на них реагировать);
- произвольная деятельность (активная и пассивная);
- психическая активность (при выполнении задания).

Детальный анализ каждого компонента показал снижение выраженности эмоциональных проявлений у детей, находящихся на искусственном вскармливании в зоне проведения военных действий (табл.2).

Исследование эмоционально-волевой сферы начиналось с определения общего эмоционального фона ребенка. У большинства детей подгруппы 1б эмоции характеризовались бедностью проявлений и выражались в основном плачем, скованностью, страхом. Особенно это проявлялось у детей на первом году жизни. Показатели колебались в среднем от $3,63 \pm 0,25$ до $3,68 \pm 0,14$ балла. В период формирования и угасания комплекса оживления из трех его компонентов (двигательного, эмоционального и голосового) преобладал общий двигательный компонент из-за более выраженного снижения других.

В подгруппе детей, находящихся на грудном вскармливании, эмоциональный фон характеризовался чаще позитивной окраской. Показатели эмоциональных реакций были достоверно выше, чем у детей, получавших молочные смеси, и колебались на первом году жизни от $4,19 \pm 0,15$ до $4,41 \pm 0,23$ балла. Нужно отметить, что более высокие параметры нами зарегистрированы в более раннем возрасте ($4,41 \pm 0,23$ баллов в 3 мес жизни). Затем почти до 1,5 лет они находились на уровне $4,20 \pm 0,14$ балла. Только к 2 годам их уровень вырос до $4,90 \pm 0,17$ балла.

Настроение детей, находящихся на искусственном вскармливании в стрессовых условиях, до 6 мес жизни было крайне неустойчивым, в 12 мес жизни проявлялись признаки раздражительности. На втором году жизни у большинства детей этой подгруппы эмоциональные реакции проявлялись импульсивностью и истериками.

Изучение других показателей эмоционально-волевой сферы у детей показало следующее. Средний возраст появления ответной улыбки на улыбающееся лицо взрослого у детей, находящихся на искусственном вскармливании в зоне проведения военных действий, составлял 3,9 мес, а у детей, получавших грудное молоко, — 3,2 мес. Общая способность воспринимать эмоциональное состояние окружающих и адекватно на них реагировать у детей на искусственном вскармливании также была ниже.

Кроме того, необходимо отметить задержку произвольной деятельности этой подгруппы детей на всем протяжении наблюдения. Это выражалось в более поздних сроках детей сознательно и произвольно регулировать свою деятельность, что находило отражение в слабой заинтересованности ребенка тянуться к игрушке, брать яркие предметы, в более поздних сроках ползания и прямохождения, усвоения орудийных операций.

Таким образом, наблюдение за детьми в период стрессогенного влияния вооруженного конфликта на Донбассе, сопоставление качественных и количественных характеристик эмоционально-волевого развития младенцев с различным видом вскармливания позволило сделать нам следующие **выводы**:

1. Уровень развития эмоционально-волевой функции у детей зависит от вида вскармливания и окружающей обстановки.
2. У детей, находящихся на искусственном вскармливании в зоне проведения военных действий,

Таблица 2. Динамика показателей эмоционально-волевой функции у обследованных детей

Table 2. The development of emotional-volitional function in the investigated children

Показатель	Подгруппы	Возраст			
		3 мес	6 мес	12 мес	2 года
Эмоциональные реакции	1а	$4,41 \pm 0,23$	$4,20 \pm 0,16$	$4,19 \pm 0,15$	$4,90 \pm 0,17$
	1б	$3,63 \pm 0,25^*$	$3,65 \pm 0,15^*$	$3,68 \pm 0,14^*$	$4,32 \pm 0,16^*$
Эмоциональный резонанс	1а	$4,46 \pm 0,29$	$4,40 \pm 0,23$	$4,54 \pm 0,17$	$4,87 \pm 0,20$
	1б	$3,36 \pm 0,30^*$	$3,50 \pm 0,21^*$	$3,97 \pm 0,16^*$	$4,74 \pm 0,21$
Произвольная деятельность	1а	$4,34 \pm 0,25$	$4,55 \pm 0,19$	$4,56 \pm 0,17$	$4,86 \pm 0,17$
	1б	$3,54 \pm 0,24^*$	$3,90 \pm 0,18^*$	$3,93 \pm 0,16^*$	$4,26 \pm 0,15^*$
Психическая активность	1а	$5,00 \pm 0,22$	$4,10 \pm 0,20$	$4,00 \pm 0,22$	$4,64 \pm 0,19$
	1б	$4,87 \pm 0,21$	$4,15 \pm 0,19$	$4,15 \pm 0,18$	$4,65 \pm 0,17$
Общее значение	1а	$18,21 \pm 0,43$	$17,25 \pm 0,40$	$17,29 \pm 0,47$	$19,27 \pm 0,61$
	1б	$15,40 \pm 0,44^*$	$15,20 \pm 0,41^*$	$15,73 \pm 0,51^*$	$17,97 \pm 0,64$

Примечание: *Достоверно по сравнению с подгруппой 1а.

- определены самые низкие показатели развития эмоционально-волевой функции, не превышающие таковые группы риска, а в критические возрастные периоды соответствующие нарушению психического развития.
3. Дети, получающие грудное вскармливание в условиях боевых действий, имели более высокое эмоционально-волевое развитие по сравнению с младенцами, получающими молочные смеси и находящимися в аналогичных условиях.
 4. Несмотря на стрессогенную ситуацию, грудное молоко и телесный контакт с матерью способствовали более высокому уровню эмоционально-волевого развития детей.
 5. Стресс войны способствовал торможению эмоционально-волевого развития, несмотря на грудное вскармливание, в сравнении с детьми, получавшими аналогичное вскармливание и пребывавшими в мирных условиях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ларечина Е.В. Развитие эмоциональных отношений матери и ребенка. СПб: Речь, 2014; 160. [Larechina E.V. The development of emotional relationships of mother and child. SPb: Rech', 2014; 160. (in Russ)]
2. Изард К.Э. Психология эмоций. СПб: Питер 2011; 783. [Izard K.E. Psychology of emotions. SPb: Piter 2011; 783. (in Russ)]
3. Бочарова Е.А. Медико-социальные факторы риска в формировании отклонений в психическом и речевом развитии в детском возрасте Рос вестн перинатол и педиатр 2007; 52(4): 39–42. [Bocharova E.A. Medical and social risk factors in the formation of abnormalities in speech and mental development in children. Ros vestn perinatol i pediater 2007; 52(4): 39–42. (in Russ)]
4. Сакаева Д.Р., Хайретдинова Т.Б. Нервно-психическое развитие детей раннего возраста и факторы, его определяющие. Молодой ученый 2011; 2(6): 194–198. [Sakaeva D.R., Khayretdinova T.B. Psychological development of young children and the factors determining it. Molodoy uchenyy 2011; 2(6): 194–198. (in Russ)]
5. Янкина Е.И. Эмоции в развитии интеллекта ребенка. Тезисы научно-практической конференции. СПб 1999; 238–239. [Yankina E.I. Emotions in the development of the intellect of the child. Theses of the scientific-practical conference. SPB 1999; 238–239. (in Russ)]
6. Кулагина И.Ю. Возрастная психология: Полный жизненный цикл развития человека. М: ТЦ Сфера 2004; 464. [Kulagina I.Yu. Risk factors and the structure of the delay of mental development of young children: Opportunities and Prospects on pediatric diagnostics area. 2004; 464. (in Russ)]
7. Ломиворотов В.Н., Зельман В.Л., Караськов А.М., Постнов В.Г. Генетические аспекты защиты мозга. Сибирский медицинский журнал 2009; 3: 63–65. [Lomivorotov V.N., Zel'man V.L., Karas'kov A.M., Postnov V.G. Genetic aspects of the protection of the brain. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal 2009; 3: 63–65. (in Russ)]
8. Perlman J.M. Neurology: neonatology questions and controversies. Saunders, Elsevier 2008; 288.

Поступила 12.10.17

Received on 2017.10.12

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Гликогеноз типа IXa — диагностика, особенности клинических проявлений и лечения

М.И. Яблонская, Е.А. Николаева, А.Н. Семьякина, О.Н. Комарова, М.Л. Бабаян,
М.Н. Харабадзе, Ю.И. Давыдова, А.Р. Забродина

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

IXa glycogenosis — diagnosis, features of clinical manifestations and treatment

M. I. Yablonskaya, E.A. Nikolayeva, A.N. Semyachkina, O.N. Komarova, M.L. Babayan,
M.N. Kharabadze, Yu. I. Davydova, A.R. Zabrodina

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Гликогеноз типа IXa — самый частый из известных к настоящему времени 15 типов гликогенозов. Заболевание имеет X-сцепленное рецессивное наследование, обусловлено мутациями в гене *PHKA2*, локализованном на коротком плече хромосомы X в регионе Xp22.13. Основные проявления болезни: задержка роста, увеличение размеров печени, эпизоды гипогликемии, кетоза натошак, повышение в крови уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, печеночных трансаминаз. Во многих случаях течение болезни может быть относительно легким, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное назначение терапии. Приведены клинические наблюдения за двумя детьми из неродственных семей с одинаковой гомозиготной мутацией с.884G>A (p.Arg295His, или R295H) в гене *PHKA2*. Подчеркнуты сходство и различия клинической симптоматики, представлены особенности ведения пациентов.

Ключевые слова: дети, гликогеноз типа IXa, задержка роста, гликемия, кетоз, холестерин, трансаминазы, мутация с.884G>A гена *PHKA2*, диета, кукурузный крахмал.

Для цитирования: Яблонская М.И., Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Комарова О.Н., Бабаян М.Л., М.Н. Харабадзе, Давыдова Ю.И., Забродина А.Р. Гликогеноз типа IXa — диагностика, особенности клинических проявлений и лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 64–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-64-69

IXa glycogenosis is the most common of the currently known 15 types of glycogenosis. The disease has X-linked recessive inheritance, is caused by mutations in the *PHKA2* gene localized on the short arm of X chromosome in the Xp22.13 region. The main manifestations of the disease: stunted growth, increased liver size, episodes of hypoglycemia, fasting ketosis, increased blood levels of cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, liver transaminases. In many cases, the course of the disease can be relatively mild, which complicates early diagnosis and the timely administration of therapy. Clinical observations of two children from unrelated families with the same homozygous c.884G>A mutation (p.Arg295His, or R295H) in the *PHKA2* gene are presented. The similarities and differences in clinical symptoms are emphasized, and the features of patient management are presented.

Key words: children, IXa glycogenosis, stunted growth, glycemia, ketosis, cholesterol, transaminases, c.884G>A mutation of the *PHKA2* gene, diet, corn starch.

For citation: Yablonskaya M.I., Nikolayeva E.A., Semyachkina A.N., Komarova O.N., Babayan M.L., Kharabadze M.N., Davydova Yu.I., Zabrodina A.R. IXa glycogenosis — diagnosis, features of clinical manifestations and treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(2): 64–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-64-69

Среди наследственных дефектов обмена углеводов особое место занимают болезни накопления гликогена, или гликогенозы. Гликоген — высокомолекулярный полисахарид, образованный остатками глюкозы, главная форма запасаания углеводов у животных и один из основных источников

энергии [1]. Термин «гликогенозы» объединяет ряд генетически обусловленных заболеваний, при которых наблюдается нарушение синтеза, мобилизации или деградации гликогена и отложение его в неизменном виде или в виде нефизиологических форм в различных органах и тканях. Наиболь-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст. н.с.отр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7233-4048

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. н.с. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791

Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., педиатр-гастроэнтеролог, диетолог, ст. н.с.отр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского

клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Бабаян Маргарита Леоновна — к.м.н., врач-гастроэнтеролог педиатрического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Харабадзе Малвина Нодарьевна — к.м.н., зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Давыдова Юлия Игоревна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Забродина Анна Романовна — ординатор Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

шее количество гликогена содержится в печени, сердечной и скелетных мышцах, почках. К настоящему времени известно 15 типов гликогенозов, тип IXa является самым частым [2].

Гликогеноз типа IXa имеет X-сцепленное рецессивное наследование и обычно характеризуется совокупностью клинико-лабораторных показателей, включающих задержку роста, увеличение размеров печени, эпизоды гипогликемии, кетоза натощак, повышение в плазме крови уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, умеренное повышение активности печеночных трансаминаз. Однако во многих случаях течение болезни может быть относительно легким и такие признаки, как задержка роста и гипогликемия, могут наблюдаться не у всех пациентов [3]. Это создает определенные трудности ранней диагностики и своевременного назначения терапии. В качестве иллюстрации приводим истории болезни двух пациентов, наблюдавшихся в нашей клинике.

Пациент 1. Мальчик впервые был обследован в НИКИ педиатрии амбулаторно в пятилетнем возрасте в связи с задержкой физического развития, увеличением размеров живота. Из анамнеза известно, что ребенок от первой, нормально протекавшей беременности, физиологических родов в срок, масса тела при рождении 3200 г, длина тела 57 см. На первом году жизни обращал на себя внимание увеличенный живот, наблюдался неоформленный стул до 7 раз в сутки, частая рвота. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. Задержка роста стала очевидной с 1,5 лет. Гликогеноз у мальчика впервые был заподозрен по месту жительства в возрасте 1,5 лет во время госпитализации в стационар в связи с острым гастроэнтеритом невыясненной этиологии, который протекал с гепатомегалией, гипогликемией, гиперлипидемией и повышением показателей трансаминаз печени (аспартатамино-трансферазы, АсАТ) и аланинаминотрансферазы, АлАТ). Были исключены: целиакия, муковисцидоз, гепатиты В и С, болезнь Вильсона—Коновалова. Исследование ДНК для выявления печеночных типов гликогенозов не проводилось.

На консультативном приеме врача-генетика НИКИ педиатрии из анализа данных родословной, со слов матери, стало известно, что у двоюродного дяди по материнской линии был установлен диагноз гликогеноза IX типа (результаты обследования родственника не представлены). Рост ребенка в возрасте 5 лет ниже среднего — соответствует 10–25-му перцентилю, имелся избыток массы тела по отношению к росту — масса соответствует 25–75-му перцентилю. Обращало на себя внимание увеличение размеров живота с умеренно выраженной венозной сетью. Пальпаторно печень выступала на 5–6 см из-под края реберной дуги, край ровный, уплотненный; селезенка не пальпировалась.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования (по представленным медицинским документам). Уровень глюкозы в плазме крови утром натощак снижен до 2,5 — 2,8 ммоль/л (норма 3,2 — 5,5 ммоль/л), уровень холестерина и триглицеридов 5,5 и 1,3 ммоль/л соответственно (в пределах нормальных значений), повышен уровень липопротеидов низкой плотности до 4,0 ммоль/л (норма 1,55 — 3,36 ммоль/л), показатели АсАТ до 339,5 МЕ/л (норма до 45 МЕ/л) и АлАТ до 233,4 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л). При мониторинге уровня глюкозы каждые 3 ч отмечалась гипогликемия утром натощак — 2,5 ммоль/л и в 21.00 — 3 ммоль/л; гипергликемия не зарегистрирована. Исследование кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови выявило признаки метаболического ацидоза: pH капиллярной крови 7,33 (норма 7,35–7,44), смещение буферных оснований (BEb) –3,1 ммоль/л (норма $\pm 2,0$ ммоль/л). В анализах мочи положительная реакция на содержание кетонов: ++++. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек обнаружена гепатомегалия с диффузным повышением эхогенности паренхимы печени, умеренное увеличение размеров селезенки.

На основании совокупности данных анамнеза, генеалогического анализа, клинических проявлений заболевания и результатов обследования заподозрен печеночный тип гликогеновой болезни, наиболее вероятно, тип IXa. В результате молекулярно-генетического исследования при помощи метода клинического экзомного секвенирования, проведенного в лаборатории «Генотек», в 9-м экзоне гена *RHKA2* обнаружена ранее описанная гемизиготная мутация c.884G>A, приведшая к замене аргинина на гистидин в положении 295 молекулы белка (p.Arg295His, или R295H). Таким образом, диагноз гликогеноза типа IXa был подтвержден.

Мальчику рекомендовано лечение, включавшее соблюдение диеты №5, увеличение количества приемов пищи до 6–7 раз в день, гепатопротективная терапия (урсодезоксихолевая кислота). Исходя из показателей мониторинга содержания глюкозы в крови, с целью снижения риска гипогликемии назначен прием сырого кукурузного крахмала во второй половине дня из расчета 1,7 г на 1/кг массы тела.

При динамическом контроле через 8 мес отмечена положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия ребенка, уменьшения объема живота и выраженности венозной сети на коже. Сохранялась нерезко выраженная гипогликемия натощак 2,9–3,0 ммоль/л. При исследовании КЩС крови определялся незначительный субкомпенсированный метаболический ацидоз: pH капиллярной крови 7,368; BEb –2,3 ммоль/л, лактат крови в пределах нормы — 1,27 ммоль/л

(норма 1,0–1,7 ммоль/л). В анализах мочи кетонурия не определялась. Сохранялось увеличение размеров печени с неравномерной экзогенностью паренхимы, небольшое увеличение размеров селезенки.

Проведена коррекция диетического лечения, включавшая уменьшение доли легко усваиваемых углеводов и увеличение количества потребляемого белка; рекомендовано повышение дозировки сырого кукурузного крахмала до 2 г/кг в сутки. Рекомендовано суточное мониторирование уровня глюкозы в отделении гастроэнтерологии по месту жительства с целью выявления времени максимального снижения содержания глюкозы для решения вопроса о дополнительном приеме пищи.

Пациент 2. Мальчик впервые обследован в отделении наследственных и врожденных заболеваний НИКИ педиатрии в возрасте 9 лет. Поступил с жалобами на увеличение размеров живота, повышенную утомляемость. По данным генеалогического анализа, случай в семье – спорадический.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания, от вторых преждевременных родов на сроке 36–37 нед. Масса при рождении 3058 г, длина тела 50 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Закричал не сразу. В раннем неонатальном периоде диагностировано гипоксическое поражение ЦНС II степени, парез кишечника, геморрагический синдром. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. С первых месяцев жизни обращало на себя внимание увеличение размеров живота. В возрасте 1 года 2 мес мальчик находился в стационаре по месту жительства с диагнозом обструктивного бронхита, где у него впервые была выявлена гепатомегалия, высокий уровень трансаминаз печени, изменения в липидном обмене. При дальнейшем обследовании были исключены вирусные гепатиты, муковисцидоз, болезнь Гоше, паразитарные инвазии, лямблиоз, недостаточность α_1 -антитрипсина. В возрасте 4,5 лет впервые был заподозрен печеночный тип гликогеноза, предположительно тип III. Проводилась ДНК-диагностика III типа гликогеноза: методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзоны 4, 5, 12, 19, 20, 21, 32, 33, 34, 35 гена *AGL* – изменений нуклеотидной последовательности не выявлено.

При обследовании в отделении: физическое развитие ребенка среднее, дисгармоничное, с избытком массы тела: рост соответствует 50–75-му перцентилю, масса тела более 97-го перцентиля (ожирение 2-й степени). Живот увеличен в размерах, печень выступает ниже края реберной дуги на 6 см, уплотнена, селезенка не увеличена. Отмечается «кукольное» лицо, небольшая мышечная гипотония, вальгусная деформация голеней.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Повторное определе-

ние уровня глюкозы крови натощак отклонений от нормы не выявило. При проведении глюкозотолерантного теста с углеводным завтраком отмечено повышение уровня глюкозы до 8,2 ммоль/л (норма до 7,8 ммоль/л) через 1 ч после приема пищи. Содержание в крови гликированного гемоглобина A1c было в пределах нормы и составило 4,8% (норма 4,0–6,2%). Наблюдалось повышение содержания в плазме крови холестерина – 6,8 ммоль/л (норма до 5,8 ммоль/л), триглицеридов – 2,14 ммоль/л (норма 0,55–1,7 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности – 4,85 ммоль/л, АсАТ – 57 МЕ/л, АлАТ – 88 МЕ/л. Исследование КЩС крови выявило признаки субкомпенсированного метаболического ацидоза: pH капиллярной крови 7,39, смещение буферных оснований (BEb) – 2,7 ммоль/л. В общем анализе мочи кетонурия составила 5,5 ммоль/л (норма менее 1 ммоль/л). УЗИ органов брюшной полости и почек: размеры печени увеличены, нижний край выступает из-под реберной дуги на 7,0 см, экзогенность паренхимы повышена, эхоструктура паренхимы неоднородна: с чередованием участков повышенной и несколько сниженной эхогенности, сосудистый рисунок печени обеднен; селезенка не увеличена.

На основании данных анамнеза, характера течения заболевания, совокупности результатов проведенных исследований у ребенка был заподозрен гликогеноз, тип IXa. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» проведен частичный анализ гена *PHKA2*, в 9-м экзоне обнаружена ранее описанная гемизиготная мутация с.884G>A (p.Arg295His, или R295H). Таким образом, у мальчика был установлен диагноз гликогеноза, тип IXa. Рекомендовано лечение с соблюдением диеты №5, субкалорийное питание с ограничением жиров и легкоусваиваемых углеводов; прием урсодезоксихолевой кислоты, контроль гликемии по глюкометру по месту жительства.

За прошедшие 2 года наблюдения отмечено уменьшение избытка массы тела, уменьшение объема живота, некоторое улучшение самочувствия. Сохраняются жалобы на повышенную утомляемость, отмечаются периодические приступы головной боли на фоне школьной нагрузки. Гипергликемии не наблюдается, нормализовались показатели трансаминаз АсАТ и АлАТ в плазме крови, отмечена тенденция к снижению уровня холестерина до 6,0 ммоль/л, триглицеридов до 2,05 ммоль/л, сохраняется повышение содержания липопротеидов низкой плотности – 4,5 ммоль/л. По результатам УЗИ выявляется гепатомегалия, без существенной динамики. Признаков метаболического ацидоза не отмечено, в общих анализах мочи – непостоянная кетонурия. За время катamnестического наблюдения в ходе обследо-

ния у мальчика была диагностирована сопутствующая патология: бронхиальная астма, атопическая, типичная, среднетяжелое течение; синдром удлиненного интервала Q–T.

Обсуждение

Гликогеновая болезнь типа IXa относится к «печеночным» гликогенозам и обусловлена мутацией в гене *PNKA2*, который кодирует α_2 -субъединицу киназы фосфорилазы (EC 2.7.11.19). Данная субъединица имеет высокий уровень экспрессии в печени [4]. Установлено, что у гликогеноза IXa сцепленный с хромосомой X тип наследования [2, 4, 5]. В подавляющем большинстве описанных в литературе наблюдений больные были мужского пола. В 1999 г. был картирован и секвенирован ген *PNKA2*, локализованный на коротком плече хромосомы X в регионе Xp22.13 и состоящий из 33 экзонов [6]. В результате дефекта гена *PNKA2* в тканях, преимущественно в печени, происходит накопление гликогена нормальной структуры [7]. Известно, что данный тип гликогеноза является самым частым [8].

Совокупность проявлений гликогеновой болезни типа IXa включает задержку роста, гепатомегалию, повышение активности трансаминаз печени, гиперлипидемию, легкую гипогликемию, метаболический ацидоз и кетонурию. Степень выраженности клинических и биохимических признаков уменьшается с возрастом больного вплоть до полного исчезновения у взрослых. В настоящее время нет сведений о развитии печеночной недостаточности у пациентов с IXa типом гликогеноза [7, 9]. Наиболее частые признаки заболевания – гепатомегалия и умеренное повышение в крови активности печеночных трансаминаз. Задержка роста, гиперлипидемия и гипогликемия могут наблюдаться не у всех пациентов [7]. Обычно самым ранним симптомом, который обращает на себя внимание родителей и врачей и может присутствовать с рождения, является увеличение у ребенка размеров живота за счет гепатомегалии.

Нами наблюдались двое мальчиков с гликогенозом типа IXa из неродственных семей. У обоих детей в результате ДНК-исследования выявлена гемизиготная мутация R295H в гене *PNKA2*, которая

Таблица. Основные клиничко-лабораторные признаки у двух больных с гликогенозом типа IXa и одинаковой R295H-мутацией в гене *PNKA2*

Table. The main clinical and laboratory features in two patients with glycogenesis type IXa and the same R295H mutation in the *PNKA2* gene

Клиничко-лабораторный показатель	Пациент 1	Пациент 2
Возраст на момент установления диагноза	5 лет	9 лет
Увеличение размеров живота	+	+
Частая рвота в младенческом возрасте	+	–
Частый неоформленный стул в младенческом возрасте	+	–
Задержка роста	+	–
Избыток массы тела	+	+
Увеличение размеров печени	+	+
Увеличение размеров селезенки	+	–
Гипогликемия	+	–
Гипергликемия	–	+
Изменение паренхимы печени по данным УЗИ	+	+
Метаболический ацидоз	+	+
Кетонурия	+	+
Гиперхолестеринемия	–	+
Гипертриглицеридемия	–	+
Повышение уровня липопротеидов низкой плотности в крови	+	+
Повышение уровня трансаминаз в крови	+	+

Примечание. "+" признак имеется; "–" признак отсутствует.

ранее была описана в литературе [5–7]. Несмотря на наличие одной и той же мутации, у наблюдавшихся нами больных имелись различия в течении заболевания (см. таблицу). Задержка роста, гипогликемия и увеличение размеров селезенки отмечались только у пациента 1. У пациента 2 длина тела была нормальной, при повторных исследованиях не было зарегистрировано эпизодов гипогликемии, что, по-видимому, явилось причиной более поздних сроков установления у него диагноза гликогеноза. В спектре липидов у пациента 2 были более выраженные изменения: определялся повышенный уровень холестерина и триглицеридов в плазме крови. Необходимо отметить, что различия фенотипических проявлений заболевания у больных с одинаковыми мутациями описаны в литературе [8, 10]. Причины такой вариабельности симптоматики пока точно не установлены.

Гликогеноз, тип IXa часто рассматривают как доброкачественное состояние, так как клинические симптомы обычно улучшаются с возрастом. Тем не менее у больных нередко жалобы на утреннюю тошноту и рвоту, неустойчивый стул, что может привести к частым пропускам занятий в школе и трудностям в обучении. Задержка роста вызывает психологический дискомфорт. К редким осложнениям течения заболевания относится формирование фиброза печени. Все эти жалобы и осложнения связывают с гипогликемией и наличием хронического кетоза, даже при установлении у больных относительной нормогликемии [3]. Поэтому своевременная диагностика, терапия и наблюдение таких больных являются необходимыми.

Лечение гликогеноза типа IXa патогенетическое и включает частый режим питания и диету. Цель диетического лечения – поддержание оптимального уровня гликемии и снижение риска отсроченных осложнений при этом заболевании. Рекомендуется 6–8-разовое питание с включением 1–2 ночных кормлений в зависимости от уровня гипогликемии. Из-за нарушения функции печени больным назна-

чается диета №5 с исключением экстрактивных, острых, жирных блюд и пряностей. Рацион питания детей, больных гликогенозом типа IXa, должен содержать достаточное количество белка и углеводов, с исключением продуктов, богатых сахарозой, фруктозой и галактозой [11]. Важным компонентом диетического лечения является назначение сырого кукурузного крахмала из расчета 1,7–2,5 г на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 6–8-месячного возраста [1, 11]. Так как кукурузный крахмал медленно расщепляется панкреатической амилазой с образованием глюкозы, его назначение помогает в течение более длительного времени поддерживать оптимальный уровень гликемии. Есть сведения о том, что использование кукурузного крахмала также снижает степень кетоза при гликогенозе IXa типа [3].

Заключение

Таким образом, пациенты с гликогеновой болезнью типа IXa нуждаются в наблюдении педиатра, гастроэнтеролога, консультациях диетолога, эндокринолога и других специалистов, в зависимости от наличия показаний. Больных с гипогликемией рекомендуется госпитализировать в специализированные гастроэнтерологические отделения для проведения непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови с целью оптимального подбора диетического лечения, определения кратности приема пищи и дозировки кукурузного крахмала. Необходимо контролировать у них КЩС крови и уровень кетонурии.

Из-за относительно доброкачественного течения гликогеноза типа IXa проведение пренатальной диагностики этого заболевания нецелесообразно. Но в семьях, где у больных был установлен диагноз гликогеноза типа IXa, рекомендуется поиск идентифицированных мутаций в гене *PHKA2* у родных братьев и родственников мужского пола по линии матери в наиболее ранние сроки, а также требуется выявление носительства мутаций у женщин из группы риска.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Строкова Т.В., Прохорова И.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э., Павловская Е.В., Таран Н.Н. и др.* Непрерывное мониторирование гликемии у детей с гликогенозами. Альманах клинической медицины 2017; 45(1): 23–32. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-1-23-32. [Strokov T.V., Prochorova I.V., Surkov A.G., Bagaeva M.E., Pavlovskaya E.V., Taran N.N. et al. Continuous glucose monitoring in children with glycogenosis. Al'manakh klinicheskoy meditsiny (Almanac of Clinical Medicine) 2017; 45(1): 23–32. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-1-23-32. (in Russ)]
2. *Hoffmann G.F., Smit P.A., Schoser B.* Glycogen storage diseases of all types. J Inherit Metab Dis 2015; 38: 389–390. DOI: 10.1007/s10545-015-9848-2.
3. *Tsilianidis L.A., Fiske L.M., Siegel S., Lumpkin C., Hoyt K., Wasserstein M. et al.* Aggressive Therapy Improves Cirrhosis in Glycogen Storage Disease Type IX. Mol Genet Metab 2013; 109(2): 179–182. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.03.009
4. *Hendrick J., Coucke P., Bossuyt P., Wauters J., Raeymaekers P., Marchau F. et al.* X-linked liver glycogenosis: localization and isolation of a candidate gene. Hum Mol Genet 1993; 2(5): 583–589. DOI 10.1093/hmg/2.5.583
5. *Bali D.S., Goldstein J.L., Fredrickson K., Austin S., Pendyal S., Rehder C. et al.* Clinical and Molecular Variability in Patients with PHKA2 Variants and Liver Phosphorylase b Kinase Deficiency. JIMD Rep 2017; 37: 63–72. DOI 10.1007/8904_2017_8
6. *Hendrick J., Lee P., Keating J.P., Carton D., Sardharwalla I.B., Tuchman M. et al.* Complete Genomic Structure and Mutational Spectrum of PHKA2 in Patients with X-Linked

- Liver Glycogenosis Type I and II. AJHG 1999; 6(6): 1541–1549. DOI: 10.1086/302399
7. Zhang J., Yuanb Y., Mab M., Liub Y., Zhange W., Yaoc F. et al. Clinical and genetic characteristics of 17 Chinese patients with glycogen storage disease type IXa. Gene 2017; 627: 149–156. DOI: 10.1016/j.gene.2017.06.026
8. Achouitar S., Goldstein J.L., Mohamed M., Austin S., Boyette K., Blanpain F.M. et al. Common mutation in the PHKA2 gene with variable phenotype in patients with liver phosphorylase b kinase deficiency. Mol Genet Metab 2011; 104(4): 691–694. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.08.021
9. Roscher A., Patel J., Hewson S., Nagy L., Feugenbaum A., Kronick J. et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. Mol Genet Metab 2014; 113: 171–176. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.09.005
10. Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н. Структура гетерогенных форм митохондриальных болезней у детей по данным генетической клиники. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017; 96(1): 151–156. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-151-156. [Nikolaeva E.A., Yablonskaya M.I., Kharabadze M.N. The structure of heterogeneous forms of mitochondrial diseases in children according to genetic department data. Peditriya named after G.N. Speransky 2017; 96(1): 151–156. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-151-156. (in Russ)]
11. Клинические рекомендации: Гликогеновая болезнь у детей. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pfgb.pdf; ссылка активна на 03.02.2018. [Clinical recommendations: The glycogen storage disease in children. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pfgb.pdf; the link is active on 03.02.2018. (in Russ)]

Поступила 05.02.18

Received on 2018.02.05

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения»

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment»

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, which should be reported.

Новая мутация c.2010delG гена *CLCN5* при болезни Дента у 11-летнего мальчика, страдающего нефролитиазом и нефрокальцинозом

Б. Кулу, О. Санчакли, О. Сакаллиоглу

Университет Башкент, Исследовательская больница Зюбейде Ханум, Измир, Турция

A novel mutation c.2010delG of *CLCN5* gene associated with Dent disease-1 in an 11-year-old male with nephrolithiasis and nephrocalcinosis

B. Kulu, O. Sancakli, O. Sakallioğlu

Başkent University Zübeyde Hanım Research Hospital, Izmir, Turkey

Болезнь Дента-1 (ген *CLCN5*) наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой, и характеризуется протеинурией за счет низкомолекулярных белков, гиперкальциурией, нефрокальцинозом, рецидивирующей мочекаменной болезнью и нарастающей почечной недостаточностью. Женщины являются носителями и обычно страдают незначительно. Мы представляем наблюдение 11-летнего ребенка с нефрокальцинозом и нефролитиазом с мутацией c.2010delG (или p.Asp671fs) гена *CLCN5*, которая ранее не была описана при болезни Дента-1.

У бабушки пробанда была диагностирована почечная недостаточность неясного генеза. При физикальном обследовании мальчика патологии не обнаружено, рост и артериальное давление в пределах возрастных параметров. Оксалаты в моче, цитраты натрия, мочевая кислота, бикарбонат натрия, витамин D и уровень паратгормона были в пределах нормальных значений. Определялась гиперкальциурия (9 мг/кг в сутки), протеинурия за счет низкомолекулярных белков (уровень β_2 -микроглобулина 5280 мкг/л, норма менее 250 мкг/л) в суточной моче. Реабсорбция фосфатов (TPR) находилась на низком уровне – 88%. По данным ультрасонографии выявлен двусторонний (размером до 4 мм) необструктивный нефролитиаз и нефрокальциноз. Молекулярно-генетический анализ обнаружил мутацию гена *CLCN5* c.2010delG (или p.Asp671fs) со сдвигом рамки, которая была идентифицирована как стоп-кодон (см. рисунок). Учитывая выраженную гиперкальциурию, пациенту были назначены цитрат калия и тиазидные диуретики.

Почечный тубулярный ацидоз, дистальный тип, медуллярная губчатая почка, неонатальный нефрокальциноз, воздействие петлевых диуретиков, наследственная тубулопатия, хроническая гипокалиемия и бета-талассемия являются основными заболеваниями, приводящими к нефрокальцинозу как с гиперкальциурией, так и без таковой. Нормальный уровень pH крови, низкомолекулярная протеинурия, гиперкальциурия и низкий уровень тубулярной реабсорбции фосфатов без гиперкальциемии указывают на наследственную тубулопатию – болезнь Дента у нашего пациента. Генетический анализ также подтвердил диагноз – выявлена мутация гена *CLCN5*.

Ключевые слова: дети, нефролитиаз, тубулопатия, нефрокальциноз, болезнь Дента, *CLCN5*.

Для цитирования: Кулу Б., Санчакли О., Сакаллиоглу О. Новая мутация c.2010delG гена *clcn5* при болезни Дента у 11-летнего мальчика, страдающего нефролитиазом и нефрокальцинозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 70–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-70-72

Dent's disease-1 (*CLCN5* gene) is a rare X-linked recessive tubulopathy characterized by low molecular weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis or nephrolithiasis, proximal tubular dysfunction and renal failure in adulthood. Females are carriers and usually mildly affected. We present an 11-year-old child with nephrocalcinosis and nephrolithiasis with c.2010delG (or p.Asp671fs) mutation in *CLCN5* gene which had not previously been reported in the Dent's disease-1.

Keywords: child, tubulopathy, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, Dent's disease, *CLCN5*.

For citation: Kulu B., Sancakli O., Sakallioğlu O. A novel mutation c.2010delG of *clcn5* gene associated with Dent disease-1 in an 11-year-old male with nephrolithiasis and nephrocalcinosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(2): 70–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-70-72

INTRODUCTION

Nephrocalcinosis is characterized by the deposition of calcium in the kidney paranchyma and tubules. It is associated with conditions that cause hypercalcemia, hyperphosphatemia, and the increased excretion of calcium, phosphate, and/or oxalate in the urine. According to the laboratory results, three groups can be formed in patients with nephrocalcinosis to make a differential diag-

nosis; hypercalciuria with hypercalcemia, hypercalciuria without hypercalcemia and hyperphosphaturia [1].

Dent's disease-1 is a rare cause of hypercalciuria without hypercalcemia. It is characterized by low molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, nephrolithiasis, and chronic renal failure. In about 60% of patients with X-linked nephrolithiasis, a mutation in the *CLCN5* gene is detected (Dent disease type 1), whereas in 15%, the disease is due to a mutation in the *OCRL* gene (Dent disease type 2) [2–4]. Due to be X-linked, males are affected more severely, but females are carriers and usually only mildly affected in both forms of Dent's disease [5].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции:

Sakallioğlu Onur – Doc. Dr.

Department of Pediatrics, Başkent University Zübeyde Hanım Research Hospital, caher Dudagev Bulvar no: 175 Bostanlı Kersiyaka, Izmir, Turkey

CASE REPORT

An 11-year old boy was referred for nephrolithiasis and nephrocalcinosis. He denied any renal disease, trauma, diarrhea or constipation at past medical history. The grandmother had renal failure of unknown origine at medical family history. There was no pathological finding on the physical examination, including growth parameters and blood pressure according to age group. Laboratory findings were normal except hypercalciuria (9 mg/kg/d), 88% tubular phosphore reabsorbtion rate, low molecular weight proteinuria (B_2 microglobulin 5080 mcg/L, $n < 250$ mcg/L) in 24 hour urine, bilateral 4 mm non obstructive nephrolithiasis and nephrocalcinosis at ultrasonography. Urinary oxalate, citrate, uric acid, serum bicarbonate, vitamin-D and parathormone values were also normal. Genetic analysis revealed mutation c.2010delG (p.Asp671fs) in the *CLCN5* gene that was detected in frame shift and identified as a stop codon (Figure). The patient was given potassium citrate and thiazide for persistant hypercalciuria.

DISCUSSION

The clinical diagnosis of Dent's disease is based on the presence of LMW proteinuria, (elevation of B_2 -microglobulin, clara cell protein RBP – retinol-binding protein) and/or about five fold above the upper limit which is pathognomonic for Dent's disease), hypercalciuria (>4 mg/kg per days characteristic for Dent's disease) and diagnosis should include at least one of the presence: nephrocalcinosis, nephrolithiasis, hematuria, hypophosphatemia or chronic renal disease [6, 7]. Our patient fulfilled the criteria of the group of hypercalciuria without hypercalcemia rather than the groups of hypercalciuria with hypercalcemia and hyperphosphaturia among the three groups of nephrocalcinosis. Distal renal tubuler acidosis, medullar sponge kidney, neonatal nephrocalcinosis, loop diuretics, inherited tubulopathies, chronic hypokalemia and beta thalassemia are the underlying diseases in association with the group of hypercalciuria

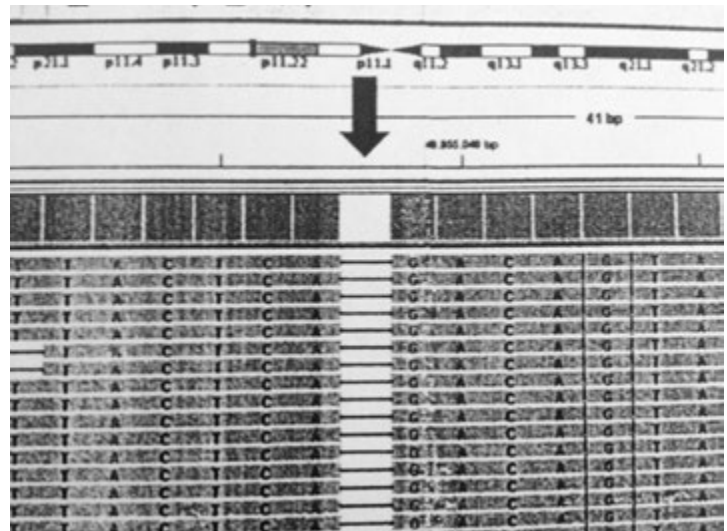


Figure. The mutation c.2010delG (p.Asp671fs) in the *CLCN5* gene

without hypercalcemia at nephrocalcinosis [1]. Normal blood pH, low molecular weight proteinuria, hypercalciuria and lower tubular phosphore reabsorbtion rate (TPR) without hypercalcemia pointed out inherited tubulopathy and Dent's disease in our patient. Genetical analysis also confirmed the diagnosis with the mutation in *CLCN5* gene.

The exact prevalence of Dent's disease is undefined; to date, >250 families have been described [8]. Hypercalciuria and nephrocalcinosis are prevalent at a rate of 95% and 75% in affected males, respectively. Progression to end-stage renal failure are at the 3rd–5th decades of life in 30–80% of affected males [9]. In the absence of therapy targeting for the molecular defect, the current care of patients with Dent's disease is supportive, focusing on the prevention of nephrolithiasis and nephrocalcinosis. Thiazide diuretics can be used to treat hypercalciuria [10, 11].

In summary, a new mutation c.2010delG (p.Asp671fs) in the *CLCN5* gene that was first detected in frame shift and identified as a stop codon in our patient. Dent's disease should be kept in mind in nephrocalcinosis with hypercalciuria, low molecular weight proteinuria and normal blood pH at male patients.

REFERENCES

1. Wrong O. Nephrocalcinosis. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. A. Davison, J. Cameron, J. Grünfeld (eds). Oxford, Oxford University Press 2005; 1375.
2. Ludwig M., Utsch B., Monnens L. Recent advances in understanding the clinical and genetic heterogeneity of Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2708–2717. DOI: 10.1093/ndt/gfl346
3. Thakker R. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 57: 787–793.
4. Bockenbauer D., Bokenkamp A., Nuutinen M., Unwin R., Van't Hoff W., Sirimanna T., Vrljicak K., Ludwig M. Novel OCRL mutations in patients with Dent-2 disease. *J Pediatr Genet* 2012; 1: 15–23. DOI: 10.3233/PGE-2012–005
5. Ludwig M., Utsch B., Balluch B., Fründ S., Kuwertz-Bröking E., Bökenkamp A. Hypercalciuria in patients with *CLCN5* mutations. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1241–1250. DOI: 10.1007/s00467-006-0172-9
6. Hoopes R.Jr., Raja K., Koich A., Hueber P., Reid R., Knohl S.J., Scheinman S.J. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1615–1620. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00571.x
7. Edvardsson V., Goldfarb D., Lieske J Beara-Lasic L., Anglani F., Milliner D.S., Palsson R. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1923–1942. DOI: 10.1007/s00467-012-2329-z
8. Devuyst O., Thakker R. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 28. DOI: 10.1186/1750-1172-5-28

9. *Scheinman S.* X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998; 53: 3–17.
10. *Raja K., Schurman S., D'mello R., Blowey D., Goodyer P., Van Why S., Ploutz-Snyder R.J., Asplin J., Scheinman S.J.* Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2938–2944.
11. *Blanchard A., Vargas-Poussou R., Peyrard S., Mogenet A., Baudouin V., Boudailliez B., Charbit M. et al.* Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in Dent disease: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1084–1095. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.08.021

Поступила 27.12.17

Received on 2017.12.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Хлоридная диарея у ребенка 8 мес жизни

И.Н. Захарова¹, И.Д. Майкова², О.А. Кузнецова², Л.В. Гончарова², И.Н. Холодова¹,
Г.Е. Зайденоварг¹, Ю.А. Дмитриева¹, С.Н. Борзакова³, Е.В. Радченко², А.С. Воробьева²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

²Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Chloride diarrhea in a child 8 months old

I.N. Zakharova¹, I.D. Maykova², O.A. Kuznetsova², L.V. Goncharova², I.N. Kholodova¹,
G.E. Zaydenvarg¹, Yu.A. Dmitriyeva¹, S.N. Borzakova³, E.V. Radchenko², A.S. Vorobyova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital of the Department of Public Health of Moscow;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Хлоридная диарея — редкое генетически детерминированное заболевание, обусловленное мутациями гена *SLC26A3* и характеризующееся появлением стойкой водянистой диареи с первых дней жизни ребенка. Заболевание сопровождается развитием гипокалиемического гипохлоремического алкалоза. Особенности клинической картины и метаболических нарушений при врожденной хлоридной диарее определяют необходимость проведения дифференциальной диагностики с широким спектром патологических состояний, что часто приводит к поздней постановке диагноза и увеличивает риск развития осложнений. В статье представлен клинический разбор пациента с врожденной хлоридной диареей, определены критерии диагностики заболевания, рассмотрены возможные ошибки в процессе диагностического поиска, описана тактика ведения ребенка.

Ключевые слова: дети, врожденная хлоридная диарея, гипокалиемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз, ген *SLC26A3*, дифференциальная диагностика, лечение.

Для цитирования: Захарова И.Н., Майкова И.Д., Кузнецова О.А., Гончарова Л.В., Холодова И.Н., Зайденоварг Г.Е., Дмитриева Ю.А., Борзакова С.Н., Радченко Е.В., Воробьева А.С. Хлоридная диарея у ребенка 8 мес жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 73–78. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78

Chloride diarrhea is a rare genetically determined disease caused by mutations of the *SLC26A3* gene and characterized by the appearance of persistent watery diarrhea from the first days of the child's life. The disease is accompanied by the development of hypokalemic hypochloreaemic alkalosis. Features of the clinical aspects and metabolic disorders in congenital chloride diarrhea determine the need for differential diagnosis with a wide range of pathological conditions, which often leads to late diagnosis and increases the risk of complications. The article presents the clinical analysis of a patient with congenital chloride diarrhea, the criteria for diagnosing the disease, the possible errors in the diagnostic search process, describes the tactics of the child's management.

Key words: children, congenital chloride diarrhea, hypokalemia, hypochloreaemia, metabolic alkalosis, *SLC26A3* gene, differential diagnosis, treatment.

For citation: Zakharova I.N., Maykova I.D., Kuznetsova O.A., Goncharova L.V., Kholodova I.N., Zaydenvarg G.E., Dmitriyeva Yu.A., Borzakova S.N., Radchenko E.V., Vorobyova A.S. Chloride diarrhea in a child 8 months old. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(2): 73–78 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78

В 1945 г. J. Gambler и D. Darrow одновременно описали два случая тяжелой врожденной диареи. Результаты лабораторных исследований у младенцев в обоих случаях характеризовались высокой

концентрацией хлоридов в кале, снижением экскреции хлоридов с мочой, гипохлоремией, гипокалиемией и метаболическим алкалозом [1, 2]. По мнению J. Gambler и соавт., патогенез заболевания мог

© Коллектив авторов, 2018

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

Майкова Ирина Дмитриевна — к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой

Кузнецова Ольга Александровна — зав. 1-м педиатрическим отделением Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой

Гончарова Людмила Викторовна — врач-педиатр 1-го педиатрического отделения Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой

Холодова Ирина Николаевна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Зайденоварг Галина Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Дмитриева Юлия Андреевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Радченко Елена Равильевна — врач-гастроэнтеролог 1-го педиатрического отделения Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой

Воробьева Александра Сергеевна — врач-педиатр 1-го педиатрического отделения Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой 125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Борзакова Светлана Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

быть связан с повышенной экскрецией ионов хлора в кишечник, что послужило основанием для первого названия заболевания как «врожденный алкалоз с диареей» [1]. Последующие исследования продемонстрировали, что диарея обусловлена мальабсорбцией ионов хлора в кишечнике, при этом метаболический алкалоз не является обязательным признаком. Эти данные были положены в основу современного названия заболевания, известного как **врожденная хлоридная диарея** [3].

Заболевание встречается повсеместно, при этом наибольшая частота зафиксирована в Финляндии (1:30 000–1:40 000), Польше (1:200 000), Кувейте и Саудовской Аравии. В странах Персидского залива, по разным данным, частота врожденной хлоридной диареи достигает 1:3200–1:5000, что предположительно обусловлено высокой распространенностью близкородственных браков в регионе [4–6].

Врожденная хлоридная диарея является аутомно-рецессивным заболеванием, в основе которого лежат мутации гена *SLC26A3*, локализованного на 7-й хромосоме [7, 8]. Данный ген кодирует трансмембранный белок-переносчик, расположенный на апикальной поверхности эпителиальных клеток подвздошной и толстой кишки и регулирующий обмен ионов Cl^- и HCO_3^- между просветом кишечника и внутренней средой организма. Дисфункция транспортера, обусловленная мутацией гена *SLC26A3*, приводит к нарушению всасывания ионов хлора и секреции бикарбонат-анионов. Вторично по отношению к ионообменнику $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ нарушается работа транспортера, регулирующего обмен ионов водорода и натрия (H^+/Na^+ ионообменника). Результатом этих дефектов является потеря NaCl в кишечнике с развитием водянистой диареи, богатой хлором. В отсутствие адекватной заместительной терапии гипохлоремия и гипонатриемия способствуют активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), следствием чего является усиление реабсорбции натрия в дистальных отделах толстой кишки и дистальных извитых канальцах нефронов почек. Усиление реабсорбции натрия сопровождается повышенной экскрецией калия, что и определяет основные лабораторные изменения, выявляемые при заболевании, — гипохлоремия, гипокалиемию и метаболический алкалоз (рис.1) [9–11].

Врожденная хлоридная диарея манифестирует внутриутробно, приводя к развитию полигидрамниона и растяжению заполненных жидкостью петель кишечника плода, визуализируемых при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии (рис. 2) [12, 13]. Многоводие часто является причиной преждевременных родов.

Пrenатальная биохимическая диагностика заболевания невозможна. Определение содержания хлора в амниотической жидкости имеет небольшое диагностическое значение, так как в регуляции ее электролитного состава участвует плацента [14].

После рождения заболевание проявляется увеличением размеров живота, отсутствием отхождения мекония, водянистой диареей, не зависящей от вида вскармливания, значительной потерей в массе в раннем неонатальном периоде, затяжным течением конъюгационной желтухи (рис. 3). Увеличение объема живота в сочетании с отсутствием мекония служит основанием для исключения кишечной непроходимости и часто приводит к неоправданным хирургическим вмешательствам в периоде новорожденности. При этом профузная диарея изначально часто остается незамеченной, поскольку разжиженные каловые массы принимаются за мочу ребенка [15, 16]. При рентгенологическом исследовании и УЗИ определяются расширенные петли кишечника с большим содержанием жидкости и воздуха в просвете.

К лабораторным признакам хлоридной диареи в периоде новорожденности относятся гипохлоремия, гипонатриемия. При отсутствии адекватной коррекции в последующем, по мере становления активности РААС, присоединяются гипокалиемия и метаболический алкалоз [3]. Водянистая диарея сохраняется в течение всей жизни пациентов, часто приводя к формированию энкопреза. При исследовании кала обращает на себя внимание выраженное увеличение концентрации хлоридов (>90 ммоль/л), при этом уровень Cl^- в кале превышает суммарную концентрацию Na^+ и K^+ . В биохимическом анализе крови в отсутствие адекватной коррекции стойко сохраняется гипокалиемический гипохлоремический алкалоз, гиперальдостеронизм,

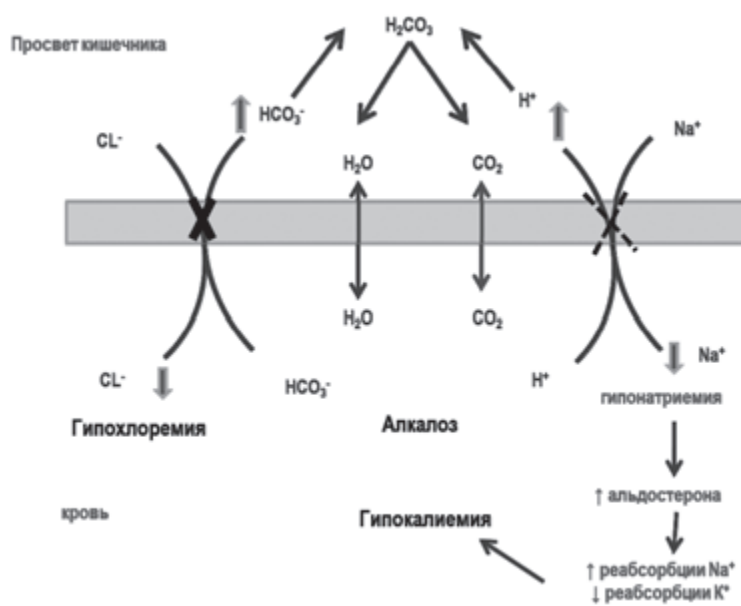


Рис. 1. Патогенез врожденной хлоридной диареи
Fig. 1. Pathogenesis of congenital chloride diarrhea

в моче — выраженное снижение уровня Cl^- до полного отсутствия (табл. 1) [3, 15, 17]. Окончательный диагноз устанавливается на основании генетического исследования, выявляющего мутации в гене *SLC26A3*.

Учитывая особенности клинической картины и электролитные нарушения, дифференциальную диагностику при обследовании пациентов необходимо проводить с болезнью Гиршпрунга, адреногенитальным синдромом, синдромом Барттера и псевдо-Барттера при муковисцидозе (табл. 2) [18]. Следует отметить, что в группу врожденных секреторных диарей, наряду с хлоридной диареей, входит врожденная натриевая диарея. Анамнестические данные, клиническая картина и характер лабораторных изменений при обоих заболеваниях будут практически идентичными. Единственным диагностическим критерием, который может быть использован до проведения генетического исследования, является комплексная оценка экскретируемых с калом электролитов: при врожденной хлоридной диарее концентрация хлора в кале обычно превышает суммарную концентрацию калия и натрия, в то время как при врожденной натриевой диарее концентрация натрия в кале превышает суммарную концентрацию калия и хлора.

В основе лечения врожденной хлоридной диареи лежит заместительная терапия электролитами путем оральной регидратации или инфузионной терапии. Оральная регидратация проводится солевыми растворами (регидрон, регидрон БИО, гидравит и др.). При введении продуктов прикорма ребенку целесообразно их подсаливать. В качестве средств медикаментозной терапии обсуждается возможность применения ингибиторов протонной помпы с целью уменьшения выработки соляной кислоты желудком, бутирата с целью активации белка-транспортера Cl^- /бутирата в кишечнике [5, 19]. К документированным осложнениям хлоридной диареи при отсутствии своевременно начатой заместительной терапии относят воспалительные

заболевания кишечника, патологию почек (гломерулонефрит, нефрокальциноз), мужское бесплодие [5].

Приводим собственное наблюдение.

Клинический пример. Ребенок от матери 32 лет, от второй беременности, протекавшей на фоне отсутствия прибавки массы у матери. На 28-й неделе гестации по данным УЗИ диагностировано многоводие и заподозрено развитие у плода врожденной низкой кишечной непроходимости. Роды первые, преждевременные на 34-й неделе, самостоятельные. Масса при рождении 2480 г, длина тела 47 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В 1-е сутки жизни мальчик был переведен в хирургическое отделение для недоношенных детей с подозрением на наличие врожденной кишечной непроходимости. По данным УЗИ, выполненного в 1-е и на 3-и сутки жизни, были выявлены расширенные петли кишечника, содержащие большое количество жидкости и газов. Со слов матери, с 3-х суток жизни у ребенка отмечался частый водянистый стул. На 4-е сутки жизни выполнена диагностическая лапароскопия, проведен адгезиолизис в связи с выявленным интраоперационно адгезивным перитонитом, зафиксирована петля кишки к передней брюшной стенке. Послеоперационный период протекал без осложнений, энтеральное питание расширено до физиологической потребности, проводилась инфузионная, антибактериальная и посиндромная терапия.

В возрасте 10 сут жизни ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии домой с диагнозом: кишечная непроходимость; внутриутробный адгезивный перитонит; инфекция, специфичная для неонатального периода, неуточненная; перинатальное гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга (внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени слева), церебральная ишемия 1–2-й степени; транзиторная дисфункция миокарда; конъюгационная гипербилирубинемия; недоношенность 35 нед. Масса тела при выписке 2470 г (-10 г от массы при рождении).

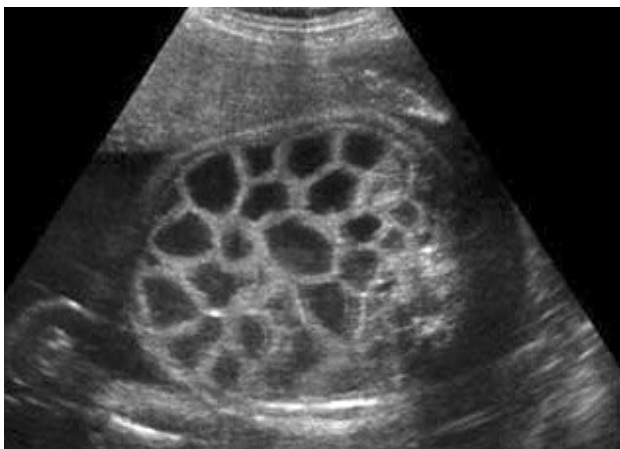


Рис. 2. Ультразвуковая картина расширенных петель кишечника плода (www.sonoworld.com).

Fig. 2. Ultrasonic picture of enlarged intestinal loops of the fetus (www.sonoworld.com).



Рис. 3. Внешний вид ребенка с врожденной хлоридной диареей в период новорожденности. (Собственное наблюдение)

Fig. 3. Appearance of a child with congenital chloride diarrhea during the neonatal period. (Own observation)

За время госпитализации в биохимическом анализе крови отмечена тенденция к гипокалиемии до 3,52 ммоль/л и непрямая гипербилирубинемия до 27,2 мкмоль/л. При исследовании иммунореактивного трипсина на 7-е сутки жизни выявлено повышение уровня фермента в сыворотке крови до 120 нг/мл (норма — не более 65–70 нг/мл).

На 3-и сутки после выписки состояние ребенка ухудшилось, снизился аппетит, выросла вялость, отмечались эпизодические срыгивания после кормления. Участковым педиатром при осмотре отмечены симптомы токсикоза в сочетании с микроциркуляторными нарушениями, зафиксирована потеря в массе 115 г. По тяжести состояния мальчик был госпитализирован в отделение патологии новорожденных одной из московских детских больниц. Данные перинатального анамнеза, повышение уровня иммунореактивного трипсина на 7-е сутки жизни в сочетании

с результатами проведенного обследования (гипокалиемия 2,35 ммоль/л, гипонатриемия 110 ммоль/л, гипохлоремия 57 ммоль/л, метаболический алкалоз) стали основанием для установления предварительного диагноза: муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение; псевдо-Барттера синдром; динамическая кишечная непроходимость; белково-энергетическая недостаточность 1-й степени; недоношенность 35 нед. С целью верификации диагноза ребенок был дополнительно обследован. В возрасте 14 дней жизни была проведена первая потовая проба, результаты которой продемонстрировали повышение концентрации NaCl в секрете потовых желез до 81 ммоль/л (норма до 50 ммоль/л). Вторая и третья пробы, выполненные с интервалом 3 нед, продемонстрировали нормальные результаты. При исследовании панкреатической эластазы кала выявлено резкое снижение ее уровня до 18,7 мкг/г.

Таблица 1. Диагностические критерии врожденной хлоридной диареи

Table 1. Diagnostic criteria of congenital chloride diarrhea

Возрастной период	Критерий
Аntenatalный	Полигидрамнион Расширение петель кишечника плода по данным УЗИ Преждевременные роды
Ранний неонатальный	Отсутствие отхождения мекония, увеличение живота Водянистая диарея, не зависящая от характера вскармливания и сохраняющаяся на фоне прекращения кормления ребенка Потеря в массе в первые дни после рождения (более 10% от массы тела при рождении) Дилатированные петли кишечника с большим содержанием жидкости и воздуха в просвете по данным УЗИ или рентгенологического исследования Гипонатриемия, гипохлоремия с последующим присоединением гипокалиемии и метаболического алкалоза
Грудной и старший возраст	Стойкая водянистая диарея Гипохлоремия, гипокалиемия, метаболический алкалоз Гиперальдостеронизм Увеличение уровня хлоридов в кале более 90–100 ммоль/л, $[Cl] > [K] + [Na]$ Резкое снижение или отсутствие хлоридов в моче

Таблица 2. Дифференциальная диагностика врожденной хлоридной диареи

Table 2. Differential diagnosis of congenital chloride diarrhea

Показатель	Врожденная хлоридная диарея	Синдром Барттера	Муковисцидоз, синдром псевдо-Барттера
Локализация дефектного белка	Эпителиальные клетки подвздошной и толстой кишки	Петля Генле	Экзокринные железы
Электролиты крови			
Натрий	Норма/Снижен	Норма/Снижен	Норма/Снижен
Калий	Снижен	Снижен	Снижен
Хлор	—"	—"	—"
Электролиты мочи			
Натрий	Снижен/Норма	Повышен	Снижен/Норма
Калий	—"	—"	—"
Хлор	Снижен/Отсутствует	—"	—"
Электролиты кала			
Хлор	Повышен $[Cl] > [K] + [Na]$		

Полученные результаты исследований стали дополнительным основанием для диагностики муковисцидоза и назначения заместительной терапии панкреатическими ферментами. Проводилась антибактериальная и инфузионная терапия. Несмотря на проводимую терапию, за время госпитализации у ребенка отмечалось стойкое сохранение электролитных нарушений в виде гипокалиемии, гипонатриемии, гипохлоремии и метаболического алкалоза. Содержание АКТГ, кортизола, ренина в сыворотке соответствовало норме. Некупируемые метаболические изменения в сочетании со стойким увеличением объема живота за время наблюдения ребенка требовали повторного исключения хирургической патологии. После завершения обследования в стационаре ребенок был выписан домой с рекомендациями динамического наблюдения и продолжения приема панкреатических ферментов.

В возрасте 4–5 мес мальчик находился на стационарном лечении с диагнозом: бактериальная инфекция неуточненная; менингит, тяжелая форма, рецидивирующее течение; прогрессирующая гидроцефалия; энтероколит; персистирующая цитомегаловирусная инфекция; энтероколитический синдром с мальабсорбцией. Получал комплексную терапию. За время госпитализации обращали на себя внимание аналогичные метаболические нарушения в виде гипокалиемического, гипохлоремического алкалоза, гипонатриемии.

С целью нейрохирургической коррекции окклюзионной гидроцефалии в возрасте 6 мес ребенок был переведен в ДГКБ им. З.А. Башляевой, где ему был установлен наружный вентрикулярный дренаж и проведена вентрикулоперитонеостомия. За время нахождения в стационаре обращал на себя внимание жидкий водянистый стул до 5–6 раз в сутки. При тщательном сборе анамнеза установлено, что водянистая диарея отмечалась у ребенка с рождения, при этом характер стула, напоминающего мочу, и постоянное использование подгузников затрудняли корректную оценку его частоты и консистенции (рис. 4). При повторном УЗИ органов брюшной полости отмечался выраженный пневматоз кишечника, был выявлен нефролитиаз.

Учитывая характерные клиничко-анамнестические сведения (беременность на фоне многоводия, расширенные петли кишечника плода по данным УЗИ, преждевременные роды, водянистый характер стула с рождения, наличие стойких электролитных нарушений в виде гипокалиемии, гипохлоремии, гипонатриемии и метаболического алкалоза), заподозрена *врожденная хлоридная диарея*. В ходе дополнительного обследования установлено увеличение экскреции электролитов с калом (хлор 121,0 ммоль/л, норма 20–40 ммоль/л; натрий 109,0 ммоль/л, калий 28,0 ммоль/л). Дополнительно проведенное генетическое исследование выявило

мутацию в 8-м экзоне гена *SLC26A3*, что позволило окончательно подтвердить диагноз *врожденной хлоридной диареи 1-го типа*.

За время наблюдения в педиатрическом отделении на фоне непрерывной заместительной инфузионной терапии солевыми растворами удалось нормализовать уровень электролитов в сыворотке крови и постепенно перевести ребенка на оральную гидратацию раствором регидрон в объеме до 30–50 мл/кг в сутки. Купирование электролитных нарушений способствовало стойкому улучшению состояния ребенка и достижению адекватных темпов прибавки в массе (+1300 г за 2 мес), несмотря на сохранение патологического водянистого характера стула. В настоящее время ребенок продолжает находиться на катамнестическом наблюдении, ежедневно получает регидрон в объеме до 300–400 мл в сутки, на фоне чего уровень электролитов крови и параметры кислотно-щелочного состояния остаются в пределах нормы. За период наблюдения с момента выписки из стационара повторных госпитализаций для проведения инфузионной терапии не потребовалось. В массе продолжает прибавлять в соответствии с возрастной нормой.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики врожденной хлоридной диареи и возможность развития осложнений заболевания (нефролитиаз), обусловленных длительным отсутствием адекватной терапии. Подробный анализ анамнестических данных (включая особенности антенатального анамнеза), корректная интерпретация клинической ситуации и комплексное обследование для определения причин метаболических нарушений (включая исследование уровня электролитов в моче и кале) способствуют своевременной постановке диагноза и являются залогом профилактики осложнений заболевания.

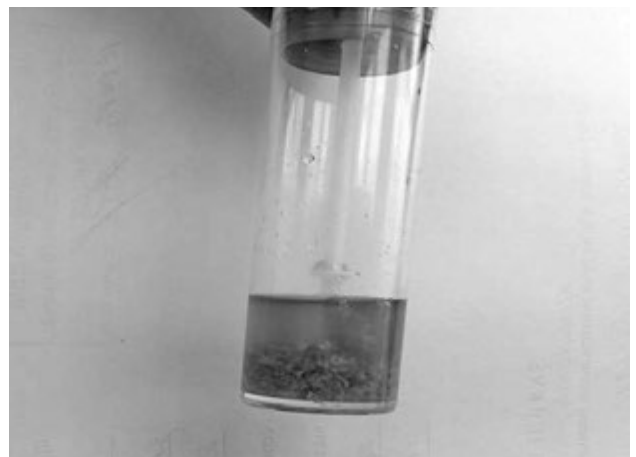


Рис. 4. Характер стула у ребенка в возрасте 8 мес. (Собственное наблюдение)

Fig. 4. The nature of the stool in a child at the age of 8 months. (Own observation)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gamble J.L., Fahey K.R., Appleton J., MacLachlan E. Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr* 1945; 26: 509–518.
2. Darrow D.C. Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr* 1945; 26: 519–532.
3. Holmberg C., Perheentupa J., Launiala K., Hallman N. Congenital chloride diarrhoea: clinical analysis of 21 Finnish patients. *Arch Dis Child* 1977; 52: 255–267.
4. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Хронические диареи в практике педиатра: современные подходы к диагностике. *Вопр соврем педиатр* 2012; 10(6): 162–165. [Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Chronic diarrheas in practice of the pediatrician: the modern approaches to diagnostics. *Vopr sovrem pедиатр* (Current Pediatrics) 2012; 10(6): 162–165. (In Russ.)]
5. Wedenoja S., Holmberg C., Höglund P. Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Feb 15;31(4):477–85. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04197.x
6. Höglund P., Auranen M., Socha J., Popinska K., Nazer H., Rajaram U. et al. Genetic background of congenital chloride diarrhea in high-incidence populations: Finland, Poland, and Saudi Arabia and Kuwait. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 760–768. DOI: 10.1086/301998
7. Norio R., Perheentupa J., Launiala K., Hallman N. Congenital chloride diarrhea, an autosomal recessive disease. genetic study of 14 finnish and 12 other families. *Clin Genet* 1971; 2: 182–192.
8. Höglund P., Haila S., Socha J., Tomaszewski L., Saarialho-Kere U., Karjalainen-Lindsberg M.L. et al. Mutations of the down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996; 14: 316–319. DOI: 10.1038/ng1196-316
9. Moseley R.H., Höglund P., Wu G.D., Silberg D.G., Haila S., de la Chapelle A., Holmberg C., Kere J. Downregulated in adenoma gene encodes a chloride transporter defective in congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999; 276(1 Pt 1): G185–192.
10. Melvin J.E., Park K., Richardson L., Schultheis P.J., Shull G.E. Mouse down-regulated in adenoma (DRA) is an intestinal Cl(-) / HCO(3)(-) exchanger and is up-regulated in colon of mice lacking the NHE3 Na(+) / H(+) exchanger. *J Biol Chem* 1999; 274: 22855–22861.
11. Holmberg C. Electrolyte economy and its hormonal regulation in congenital chloride diarrhea. *Pediatr Res* 1978; 12: 82–86.
12. Hirakawa M., Hidaka N., Kido S., Fukushima K., Kato K. Congenital Chloride Diarrhea: Accurate Prenatal Diagnosis Using Color Doppler Sonography to Show the Passage of Diarrhea. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 2107–2115. DOI: 10.7863/ultra.15.01011
13. Cuillier F., Alessandri J.L., Kauffman E., Heiser M. Congenital chloride diarrhea. www.sonoworld.com
14. Lee D.-H., Park Y.K. Antenatal differential diagnosis of congenital chloride diarrhea: A case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(6): 957–961. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.01876.x
15. Holmberg C. Congenital chloride diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986; 15: 583–602.
16. Langer J.C., Winthrop A.L., Burrows R.F., Issenman R.M., Caco C.C. False diagnosis of intestinal obstruction in a fetus with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1282–1284.
17. Terrin G., Tomaiuolo R., Passariello A., Elce A., Amato F., Di Costanzo M. et al. Congenital diarrheal disorders: An updated diagnostic approach. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 4168–4185. DOI: 10.3390/ijms13044168
18. Saneian H., Bahraminia E. Congenital chloride diarrhea misdiagnosed as pseudo-Bartter syndrome. *J Res Med Sci* 2013; 18(9): 822–824.
19. Wedenoja S., Holmberg C., Höglund P. Oral butyrate in treatment of congenital chloride diarrhea/ *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1): 252–254. DOI: 10.1038/ki.2008.401.

Поступила 06.12.17

Received on 2017.12.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Нарушения гидроионного обмена у детей и их коррекция

Л.М. Панасенко¹, Т.В. Карцева¹, О.В. Гайниц², А.В. Васюнин¹, Ж.В. Нефедова¹,
Е.В. Задорина-Хуторная¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия;

²ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3», Новосибирск, Россия

Disorders of hydroionic metabolism in children and their correction

L.M. Panasenko¹, T.V. Kartseva¹, O.V. Gaynts², A.V. Vasyunin¹, Zh.V. Nefedova¹,
E.V. Zadorina-Khutornaya¹

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia;

²Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia

В статье изложены современные представления о нарушениях гидроионного обмена у детей. Многие заболевания различной этиологии могут приводить к развитию нарушений обмена воды и ионов. В зависимости от преобладающих потерь выделены основные виды дегидратации: изотоническая, гипотоническая и гипертоническая. Приведены подходы к лечению с помощью энтеральной и парентеральной регидратации, направленной на коррекцию не только обезвоживания, но и микроэлементных нарушений. Представлены основные растворы для проведения оральной регидратации (ОРС-200, Регидрон Био, Хумана Электролит), а также специальная детская вода для использования в лечебной практике и питании. Обоснованы показания для проведения инфузионной терапии.

Ключевые слова: дети, вода, гидроионный обмен, виды дегидратации, регидратационная терапия.

Для цитирования: Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Гайниц О.В., Васюнин А.В., Нефедова Ж.В., Задорина-Хуторная Е.В. Нарушения гидроионного обмена у детей и их коррекция. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 79–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-79-84

The article presents modern ideas about disorders of hydroionic metabolism in children. Many diseases of different etiologies can lead to the development of disturbances in the exchange of water and ions. Depending on the prevailing losses, the main types of dehydration are identified: isotonic, hypotonic and hypertonic. Approaches to the treatment with the help of enteral and parenteral rehydration aimed at correcting not only dehydration but also microelemental disorders are presented. Basic solutions for oral rehydration (ORS-200, Regidron Bio, Humana Electrolyte), as well as special children's water for use in medical practice and nutrition are presented. The indications for carrying out the infusion therapy are justified.

Key words: children, water, hydroionic exchange, types of dehydration, rehydration therapy.

For citation: Panasenko L.M., Kartseva T.V., Gaynts O.V., Vasyunin A.V., Nefedova Zh.V., Zadorina-Khutornaya E.V. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(2): 79–84 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-79-84

Многие заболевания различной этиологии у детей могут приводить к развитию нарушений гидроионного обмена. Основные патогенетические механизмы нарушений гидроионного обмена определяются отсутствием баланса между поступлением в организм и выделением воды и ионов. Гидроион-

ный обмен — совокупность процессов поступления воды и электролитов в организм, распределения их во внутренней среде и выделение. Вода является важнейшим неорганическим компонентом, обеспечивающим связь внешней и внутренней среды, транспорт веществ между клетками и органами. Общее количество воды в организме взрослого человека составляет приблизительно 60% массы тела (у новорожденных до 80%), внутриклеточно содержится 40% общей воды. Внеклеточное водное пространство составляет 20–30% (в возрасте до 1 года — 30%, после года — 20%) и включает два сектора: внутрисосудистый (плазма) — 4–5% массы тела и интерстициальный (является наиболее подвижным) — 15–25% всей воды в зависимости от возраста.

Обмен воды и ионов между клетками и окружающим внеклеточным пространством трудно описать в деталях, но учет основных факторов этих взаимодействий при проведении терапии необходим. Основными осмотически активными частицами в экстрацеллюлярной жидкости являются ионы Na, Cl, HCO₃; в интрацеллюлярной жидкости — ионы K,

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Панасенко Людмила Михайловна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Карцева Татьяна Валерьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней

Нефедова Жанета Валерьевна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Васюнин Александр Васильевич — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета 630091 Новосибирск, Красный проспект, д.52

Задорина-Хуторная Екатерина Викторовна — ординатор кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Гайниц Олег Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог Детской городской клинической больницы № 3 630040 Новосибирск, ул. Охотская, д.81

Mg, Ca, HPO_4 . Распределение их в жидкостных секторах организма неодинаково. В основном различия касаются ионов Na и K. Концентрации осмотически активных веществ в плазме и интерстициальной жидкости равны, за исключением концентрации белка, величина которой в плазме составляет 55–65 г/л, а в интерстициальной жидкости значительно ниже.

Неравномерность распределения осмотически активных веществ между клеткой и интерстициальным пространством более выражена. Она заключается в большей разнице концентрации почти всех катионов и некоторых анионов. Это различие обусловлено активным транспортом катионов через клеточную мембрану против градиента концентрации, внутриклеточным метаболизмом, непроницаемостью клеточной мембраны для белка, находящегося в клетках. В результате внутриклеточного метаболизма образуется большое количество осмотически активных веществ, что способствует удержанию воды в клетке. Глюкоза распределяется равномерно между жидкостными секторами. Осмотическая концентрация жидкостей организма колеблется в довольно узких пределах — 290–310 мосм/л. Вода свободно проникает через биологические мембраны, что ведет к быстрому выравниванию (в случае исходного неравенства) полных осмотических давлений с обеих сторон. В связи с этим имеется полное равенство осмотических давлений внутриклеточной и интерстициальной жидкостей, несмотря на различие в концентрации белка. Роль последнего заключается в удержании воды в сосудистом русле на уровне капилляров.

Натрий (135–140 ммоль/л) является основным ионом, определяющим осмотическое давление. Снижение его концентрации во внеклеточном пространстве способствует перемещению воды в клетки, а повышение содержания в этом секторе вызывает выход воды из клеток. Физиологическая потребность в натрии составляет у детей во все возрастные периоды (кроме недоношенных) 2–3 ммоль/кг.

Калий — в основном внутриклеточный ион, концентрация его в клетках составляет 80–120 ммоль/л, а в плазме — 4,0–4,5 ммоль/л. Калий находится внутри клеток в виде непрочных соединений с белками, углеводами и фосфором, часть содержится в ионизированном виде и обеспечивает мембранный потенциал. Лечение глюкокортикоидами, сердечными гликозидами, мочегонными препаратами усиливает выделение калия с мочой. Физиологическая потребность у детей во все возрастные периоды 2–3 ммоль/кг; общее количество вводимого калия в сутки, как правило, не должно превышать 3 ммоль/кг.

Кальций участвует в физиологических процессах только в ионизированном виде. Ионизация зависит от pH крови. При ацидозе содержание кальция повышается, при алкалозе — снижается. Алкалоз и снижение уровня кальция ведут к резкому повышению нейромuscularной возбудимости и тетании. Содержание

кальция в плазме составляет 2–2,5 ммоль/л, этот ион является физиологическим антагонистом калия.

Концентрация магния во внеклеточной жидкости 0,7–0,9 ммоль/л, это основной внутриклеточный катион, входит в состав более 300 различных ферментных комплексов, способствует синтезу белка, необходим для поддержания состояния клеточных мембран, снижает возбудимость нервно-мышечной системы, сократительную способность миокарда и гладких мышц сосудов, оказывает депрессивное действие на психические функции. Обмен магния идет параллельно обмену калия [1, 2].

Нарушения гидроионного обмена могут возникать при изменении выделения воды и ионов естественными путями. Один из наиболее распространенных видов изменений такого типа — усиление перспирации. Перспирация может увеличиваться при повышении температуры окружающей среды, температуры тела, при одышке любого происхождения.

Патологические потери воды и ионов

Под термином «патологические» потери понимают выделение воды и ионов из организма любым физиологическим и нефизиологическим путем, превышающее по величине верхний предел нормы и ведущее к нарушению гидроионного обмена. При воспалительных заболеваниях кишечника основным механизмом развития нарушений является действие бактериальных токсинов непосредственно на клетки всех слоев стенки кишечника и сосуды. Происходит нарушение всасывания воды и ионов из просвета кишечника, диарея, застой, накопление содержимого в полостях. Интенсивность нарушений пропорциональна распространенности процесса, вирулентности флоры, активности бактериальных токсинов. Нарушение обмена воды и ионов, как правило, происходит одновременно. Синдром дегидратации у пациентов с инфекционными гастроэнтеритами связан со значительными некомпенсированными потерями жидкости с рвотой и диареей [3].

При рвоте (бесцветное содержимое) потери калия могут составлять до 40 ммоль/л, натрия — до 100 ммоль/л. Если рвотные массы окрашены (желтые — желчью, зеленые — при кишечном застое), содержание электролитов возрастает: натрия — до 180 ммоль/л; теряется не только калий, а также, магний, кальций и другие микроэлементы. При лечении пареза кишечника дополнительно требуется увеличение объема вливаемой жидкости от 20 до 40 мл/кг в зависимости от степени выраженности пареза.

При диарее необходимо учитывать частоту стула, объем, характер:

1. Водянистая диарея, без видимых примесей (секреторная), потери натрия 70–130 ммоль/л, калия — до 4–5 ммоль/л.
2. С примесями слизи, остатками пищи, пенная диарея (осмотическая), содержание натрия до 30–40 ммоль/л, калия до 3–4 ммоль/л.

3. Скудная диарея, с примесью слизи, крови (инвазивная), потери натрия минимальные, калия — до 40 ммоль/л, значительные потери белка.

При одышке увеличиваются перспирационные потери воды без электролитов. На каждые 10 дыхательных движений свыше возрастной нормы — 10 мл/кг. При лихорадке на каждый градус выше 37,5°C — 10 мл/кг (учитывается температура выше 37,5°C за конкретный временной период).

Диурез. Организм здорового ребенка в состоянии выделить в течение суток в небольшом объеме мочи с высоким удельным весом (30% от физиологической потребности в жидкости) все продукты обмена (это минимальный диурез). Оптимальный же диурез составляет примерно 70% от физиологической потребности в жидкости, свыше он должен считаться избыточным (патологическим).

Дегидратация

Под дегидратацией следует понимать уменьшение общего содержания воды в организме без или вместе с изменением количества тех или иных ионов. По признаку изменения концентрации натрия определяется тип дегидратации. Клиническая характеристика каждого типа дегидратации представлена в табл. 1.

Изотоническая дегидратация — нарушение гидроионного обмена, при котором наряду с дефицитом воды и натрия в организме осмотическая концентрация внеклеточной жидкости и большинства ионов в ней остается в пределах нормы. Снижается количество внеклеточной жидкости, включая и объем плазмы. Изотоническая дегидратация — наиболее частый вид обезвоживания при кишечных инфекциях [4].

Гипотоническая дегидратация (соледефицитная, внеклеточная) развивается в тех случаях, когда организм теряет жидкость с большей концентрацией ионов, в основном натрия. Этот вид дегидратации при инфекционной патологии встречается редко, при одинаковых степенях дегидратации наиболее тяжелое состояние детей наблюдается именно при этом типе.

Гипертоническая дегидратация (вододефицитная, внутриклеточная) развивается при потерях «чистой» воды или жидкости гипотонической относительно плазмы. Ведущей закономерностью этого варианта обезвоживания является повышение осмолярности внеклеточной жидкости, обуславливающей перемещение жидкости из клеток [3].

В табл. 2 представлены критерии ВОЗ для оценки дефицита жидкости у детей. Для определения тяжести дегидратации и объема дефицита (в мл) для последующего восполнения ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition — Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов) рекомендует использовать клиническую шкалу дегидратации CDS (Clinical Dehydration Scale): 0 баллов — дегидратация отсутствует;

1—4 балла — легкая дегидратация; 5—8 баллов — дегидратация средней и тяжелой степени (табл. 3) [5].

Лечение. Обезвоживание всегда требует экстренной и динамичной терапии. При водянистой диарее эксперты ВОЗ (2006) признают абсолютно доказанной эффективность только двух терапевтических мероприятий — регидратации и адекватного питания [6]. При частой рвоте и признаках энтерального отравления может быть показано промывание желудка электролитными растворами. Кормление не проводится только при непрекращающейся рвоте, застойных явлениях в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [7]. В лечении нарушений гидроионного обмена преобладает патогенетическая терапия, направленная на нормализацию нарушенного обмена посредством перорального и инфузионного введения жидкости.

Пероральную регидратацию необходимо проводить с первых часов заболевания, если сохранен пассаж по кишечнику (нет повторной рвоты). Объем вводимой жидкости через рот зависит от степени дегидратации и индивидуальных особенностей. ВОЗ рекомендует использовать глюкозо-солевые растворы; осмолярность улучшенных регидратационных растворов не должна превышать 245 мосм/л. В настоящее время применяют растворы со сниженной осмолярностью: Регидрон Био, Хумана Электролит, ОРС-200 [8]. Согласно ВОЗ и критериям ESPGHAN, рекомендуется следующий состав для пероральной регидратации [3]: натрий 75 ммоль/л; хлорид 65 ммоль/л; глюкоза 75 ммоль/л; калий 20 ммоль/л; цитрат 10 ммоль/л; осмолярность 225—245 мосм/л.

Следует соблюдать следующие правила:

1. При расчете необходимого количества жидкости нужно ориентироваться на возрастные показатели объема желудка и физиологическую потребность. Маленькие дети, особенно первых месяцев жизни, не смогут увеличить потребление жидкости более чем на 1/3—1/2 от физиологической потребности. Ориентировочная норма потребления жидкости в первые 6—7 мес жизни 5—5,5 мл/кг в час. Поэтому детям в этом возрасте можно увеличить потребление жидкости не более чем до 7—7,5 мл/кг/час (максимально до 10 мл/кг в час). При этом нужно следить за тем, чтобы жидкость не застаивалась в просвете кишечника.
2. Жидкостью, вводимой через рот, можно устранять текущие потери, не превышающие 20—30 мл/кг в сутки. Таким образом, возможно устранение дегидратации не более 3—5% массы тела.
3. Не следует давать ребенку пить только одну воду. Необходимо использовать водно-(глюкозо)-солевые растворы, даже при гипертонической дегидратации.
4. Нужно поить по 1—2 чайной ложки через 5—10 мин. После первых 4—6 ч регидратации необходимо оценить динамику симптомов обезвоживания с целью определения последующей тактики лечения.

Таблица 1. Клиническая характеристика видов дегидратации
Table 1. Clinical characteristics of dehydration species

Признак	Изотонический	Гипотонический	Гипертонический
Причина развития	Недостаточность кровообращения (шок). Снижение объема циркулирующей крови за счет снижения объема циркулирующей плазмы	Отек-набухание головного мозга (гипоосмолярность)	Отек-набухание головного мозга (гиперосмолярность)
Предрасполагающие факторы	Сочетанные потери: лихорадка, обильные потери из ЖКТ, секреторная диарея; недостаточность физиологической потребности у детей; кровопотеря	Обильная секреторная диарея в сочетании с застойными явлениями в верхних отделах ЖКТ (рвота с желчью и кишечным содержанием). Потери через гастро-, илеоколоостому. Вегетарианство. Хроническое недоедание ребенка с развитием дистрофии	Потери вне ЖКТ (трудно купируемая лихорадка, обильное потоотделение, одышка). Диарея осмотического характера — скопление в кишечнике большого количества жидкости. Кормление концентрированными молочными смесями с ограничением воды. Гипертонические клизмы, использование слабительных осмотического действия. Зондовое питание больных, находящихся в коматозном состоянии
Сознание	Утрачивается только на поздних стадиях длительно существующей дегидратации при развитии ишемии мозга на фоне резкого снижения сердечного выброса, АД снижено, тахикардия	Дети вялые, адинамичны. Утрачивается рано, задолго до появления признаков декомпенсации кровообращения. Тахикардия, пульс слабого наполнения, глухость сердечных тонов, сниженное АД	Больные в сознании, возбуждение с кратковременными периодами угнетения. При виде или ощущении во рту жидкости возбуждение усиливается. У маловесных детей возбуждения может не быть. Беспокойство. Афония, плач без слез
Кожные покровы	Бледные. Дистальные отделы конечностей бледно-сильные	Цианотичные, мраморные (холодная, липкая кожа)	Гиперемизированные, особенно при концентрации натрия 160 ммоль/л и выше
Слизистые оболочки	Бледно-розовые, бледно-серые, сухие	Бледно-розовые	Ярко-красные (сухие)
Мышечный тонус и периферическая нервная система	Тонус мышц снижен, гипорефлексия, судороги не характерны (если для них нет других причин) Западение глазных яблок и родничка	Тонические, трудно купируемые судороги. Гипотония мышц, гипорефлексия. Глазные яблоки запавшие, мягкие. Западение большого родничка более выражено	Гиперрефлексия, мышечный гипертонус, тремор конечностей, клонические судороги. Большой родничок может быть запавшим, чаще сглажен
Температура	Субфебрильная	Нормальная или пониженная	Повышенная
Диурез	Снижен, изостенурия	Выделение большого количества гипотоничной мочи (снижена реабсорбция). Гипостенурия (1004–1005)	Гиперстенурия (1040). Первая порция мочи мутная, затем по мере регидратации прозрачная
Лабораторные данные	Повышение содержания: гемоглобина, гематокрита, уровня белок при нормальном осмолярном давлении плазмы и физиологической концентрации натрия. Содержание калия может быть увеличено. Метаболический ацидоз	Повышение белка, гемоглобина, гематокрита; снижение осмолярности плазмы, гипонатриемия, гиперозотемия, гипостенурия, уровень калия нормальный или сниженный. Метаболический ацидоз. Снижение концентрации холестерина и общих липидов крови, гипопроteinемия	Гипернатриемия, увеличение гематокрита, повышение осмолярности плазмы
Осложнения	Связаны с прогрессированием гиповолемии, снижением кровотока. Шок, ДВС, РДС, ОПН	Судороги. Кома. Осложнения связаны с гипергидратацией клеток мозга на фоне общего обезвоживания: большие нуждаются в постепенной, хорошо спланированной инфузионной терапии	Кровоизлияния в мозг. Кома. Осложнения связаны с гиперосмолярностью интерстиция и часто возникают на фоне слишком активной инфузионной терапии

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; АД — артериальное давление; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; РДС — респираторный дистресс-синдром; ОПН — острая почечная недостаточность.

Вторым этапом будет поддерживающая питьевая регидратация — ребенок каждые последующие 6 ч должен получать столько растворов, сколько жидкости он потерял за это время. При невозможности такого учета потерь жидкости ребенку в возрасте до 2 лет следует давать по 50 мл водно-(глюкозо)-солевого раствора после каждой дефекации в течение часа, а детям старше 2 лет — по 100–200 мл. При желании дополнительно можно использовать чай, отвар сухофруктов, шиповника и др. При затрудненном глотании или отказе от воды растворы можно вводить через назогастральный зонд (расчет тот же, вводить со скоростью 10–20 мл/кг в час). Для восстановления сухих смесей, приготовления различных растворов и отваров, также в качестве питья для оральной регидратации прекрасно зарекомендовала себя «ФрутоНяня» детская вода», изготавливаемая согласно ТУ 0131-026-00336929-06 «Вода питьевая артезианская «ФрутоНяня» детская вода» высшей категории качества»; условия производства воды соответствуют требованиям СанПиН 2.3.2.1940-05 «Организация детского питания». По результатам экспертизы данная питьевая высшей категории качества «ФрутоНяня» детская вода», выпускаемая АО «ПРОГРЕСС» (Россия), по органолептическим, санитарно-химическим и санитарно-микробиологическим показателям соответствует «Медико-биологическим требованиям к воде для восстановления сухих продуктов детского питания и диетического питания» и «Гигиеническим требованиям к качеству воды, расфасованной в емкости», СанПиН 2.1.4.1116-02», полностью соответствует критериям эпидбезопасности. Содержание биологически необходимых микроэлементов (кальций, магний, бикарбонаты, калий), йода и фтора в воде «ФрутоНяня» детская вода», соответствует уровням физиологической потребности организма детей [9].

Эффективность пероральной регидратации оценивается по уменьшению объема потерь жидкости, купированию клинических признаков обезвоживания, нормализации диуреза, улучшению общего состояния ребенка.

Инфузионная терапия. Показания к инфузионной терапии: инфекционно-токсический шок, гиповолемический шок, тяжелая степень дегидратации и отсутствие эффекта от проводимой оральной регидратации в течение суток [10]. Удобно разделять парентерально проводимую регидратацию на три фазы. Начальная фаза предусматривает нормализацию гемодинамики и функции почек, так как их нарушение имеет первоочередное значение в патогенезе дегидратации и прогнозе. В этой фазе быстро возмещается утраченный объем внеклеточной жидкости.

Первая фаза регидратации (первые 1–2 ч). В этой фазе больного, находящегося в критическом состоянии, выводят из состояния шока или предотвращают его развитие с помощью быстрого возмещения объема внеклеточной жидкости. Рекомендуется вводить изотонические растворы электролитов, содержащие или не содержащие глюкозу, в зависимости от уровня гликемии. Их введение следует начать немедленно, даже при отсутствии информации о содержании электролитов в сыворотке. Объем жидкости может составлять 10–20 мл/кг и вводиться в течение первых двух часов. При гиповолемическом шоке возможно более быстрое введение. При введении необходимых объемов жидкости нужно контролировать центральное венозное давление, чтобы снизить риск гипергидратации. Во всех случаях препараты калия рекомендуется назначать только после восстановления нормальной функции почек.

Таблица 2. Оценка дефицита жидкости у ребенка (ВОЗ)

Table 2. Assessment of fluid deficiency in the child (WHO)

Степень дегидратации	Дефицит жидкости, % по отношению к массе тела	Дефицит жидкости, мл на 1 кг массы тела
Нет признаков обезвоживания	< 5	< 50
Некоторая степень обезвоживания	5–10	50–100
Обезвоживание в тяжелой форме	> 10	> 100

Таблица 3. Шкала дегидратации CDS

Table 3. Scale of dehydration CDS

Признак		Баллы	
		0	2
Внешний вид	Нормальный	Жажда, беспокойство, раздражительность	Вялость, сонливость
Глазные яблоки	Тургор нормальный	Слегка запавшие	Запавшие
Слизистые оболочки	Влажные	Липкие, суховатые	Сухие
Слезы	Слезотделение в норме	Слезотделение снижено	Слезы отсутствуют

Вторая фаза регидратации (первые 24 ч). Необходимо все усилия направить на коррекцию дефицита натрия и воды, а также на возмещение патологических и облигатных физиологических их потерь. Можно начать введение калия. В этой фазе лечения следует определить уровень электролитов в сыворотке, а лечение может быть модифицировано в зависимости от уровня натрия в ней.

Третья фаза регидратации (2–3-и сутки). Продолжение устранения дефицита. Восполнение физиологической потребности и патологических потерь.

При затянувшемся нарушении энтерального питания возможно проведение частичного или полного парентерального питания [11, 12].

Таким образом, пероральная регидратация является основным начальным этапом коррекции нарушений гидроионного обмена. Необходимо определить тип дегидратации и объем дефицита жидкости и солей. Своевременное использование глюкозосолевых растворов со сниженной осмолярностью позволяет восполнить потери воды и солей, зачастую не прибегая к инфузионной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Санникова Н.Е., Стенникова О.В., Левчук Л.В. Профилактика дефицита по витаминам и минеральным веществам состояний у детей. *Вопр соврем педиатр* 2012; 11(1): 56–60. [Sannikova N.E., Stennikova O.V., Levchuk L.V. Prevention deficient in vitamins and minerals conditions in children. *Vopr sovrem pediat (Current pediatrics)* 2012; 11(1): 56–60. (in Russ)]
2. Крылова Л.В., Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Левчук Л.В., Тиунова Е.Ю., Сюзева Н.В. Научное обоснование профилактики и коррекции дефицита фтора у детей грудного и раннего возраста. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60(1): 104–107. [Krylova L.V., Sannikova N.E., Borodulina T.V., Levchuk L.V., Tiunova E.Yu., Syuzeva N.V. Scientific rationale for the prevention and correction of fluoride deficiency in babies and young children. *Ros Vestn Perinatol i Pediat* 2015; 60(1): 104–107. (in Russ)]
3. Бехтерева М.К., Раздьяконова И.В., Семенова С.Г. Современные подходы к регидратационной терапии инфекционной диареи у детей. *Эффективная фармакотерапия* 2016; 16: 22–27. [Bekhtereva M.K., Razdyakonova I.V., Semenova S.G. Modern approaches to rehydration therapy of infectious diarrhea in children. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2016; 16: 22–27. (in Russ)]
4. Плоскирева А.В., Горелов А.В. Тактика регидратационной терапии при острых кишечных инфекциях у детей. *Лечащий врач* 2017; 6: 7–12. [Ploskireva A.V., Gorelov A.V. Strategy of fluid therapy in acute intestinal infections in children. *Lechashhij vrach* 2017; 6: 7–12. (in Russ)]
5. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., LoVecchio A., Shamir R., Szajewska Y. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59(1): 132–152. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000375
6. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(2): 81–122. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31816e219e
7. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М 2011; http://polped.ucoz.ru/nacprogramma_2011.pdf [The National program of optimisation of feeding of children of the first year of a life in the Russian Federation. Moscow 2011; http://polped.ucoz.ru/nacprogramma_2011.pdf (in Russ)]
8. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Павлова Л.А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста. *Лечение и профилактика* 2013; 4(8): 54–57. [Mazankova L.N., Gorbunov S.G., Pavlova L.A. The development of pathogenic therapy of acute intestinal infection in children of early age. *Lechenie i profilaktika* 2013; 4(8): 54–57. (in Russ)]
9. Бородулина Т.В., Санникова Н.Е., Маламова Л.Н. Инновации в питании как фактор снижения риска алиментарно-зависимых заболеваний у детей раннего возраста. *Вопр соврем педиатр* 2011; 4: 73–76. [Borodulina T.V., Sannikova N.E., Maljamova L.N. Innovations in nutrition as a factor in reducing the risk of nutrition-related diseases in infants. *Vopr sovrem pediat (Current pediatrics)* 2011; 4: 73–76. (in Russ)]
10. Бехтерева М.К., Лукьянова А.М., Хорошева Т.С., Волохов В.А., Скрипченко Н.В., Ныrkova О.И. Диетотерапия острых кишечных инфекций у детей. Под ред. М.К. Бехтеревой, Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург 2014; 36. [Bekhtereva M.K., Lukyanova A.M., Khorosheva T.S., Volokhov V.A., Skripchenko N.V., Nyrkova O.I. Dietotherapy of gastrointestinal infections at children. M.K. Bekhtereva, N.V. Skripchenko (eds). Sankt Peterburg 2014; 36. (in Russ)]
11. Simpson J.N., Teach S.J. Pediatric rapid fluid resuscitation. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23(3): 286–292. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328328460599
12. Colletti J.E., Brown K.M., Sharieff G.Q., Barata I.A., Ishimine P. The management of children with gastroenteritis and dehydration in the emergency department. *J Emerg Med* 2010; 38(5): 686–698. DOI: 10.1016/j.jemermed.2008.06.015

Поступила 05.02.18

Received on 2018.02.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Вклад профессора Г.И. Турнера в детскую ортопедию и клиническую хирургию (к 160-летию со дня рождения)

Т.Ш. Моргошия¹, Н.А. Сыроеждин²

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

²Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

The contribution of professor G. I. Turner in pediatric orthopedics and clinical surgery (160th anniversary of birth)

T.Sh. Morgoshiya¹, N.A. Syroyezhin²

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia,

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Статья посвящена многогранной деятельности Генриха Ивановича Турнера (1858–1941). Отмечено, что первоначально Г.И. Турнера интересовали далекие от ортопедии проблемы: острые гнойные процессы в правой подвздошной ямке и др. В 1895 г. состоялось назначение Турнера профессором кафедры десмургии и механургии Военно-медицинской академии. Он оживил преподавание предмета и перевел его на «широкую практическую почву». Генрих Иванович Турнер стал одним из основоположников отечественной ортопедии, организатором и руководителем (с 1900 г.) первой в России кафедры и клиники ортопедии. Много сил и энергии отдал Г.И. Турнер делу оказания помощи больным детям, страдающим физическими недостатками, восстановлению трудоспособности детей-инвалидов. Он много лет руководил работой детского приюта в Петербурге, который в 1932 г. был преобразован в Научно-исследовательский институт детской инвалидности имени Г.И. Турнера. Этот институт стал организационным и методическим центром борьбы с детской инвалидностью в Советском Союзе. Генрих Иванович первый в России поднял голос в защиту ребенка-инвалида, указал на необходимость оказания планомерной государственной помощи детям-инвалидам с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: дети, инвалиды, Г.И. Турнер, биография, ортопедия, болезни опорно-двигательного аппарата, врожденные аномалии позвоночника.

Для цитирования: Моргошия Т.Ш., Сыроеждин Н.А. Вклад профессора Г.И. Турнера в детскую ортопедию и клиническую хирургию (к 160-летию со дня рождения). Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 85–89. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-85-89

The article is devoted to the multifarious activities of Genrikh Ivanovich Turner (1858–1941). It is noted that originally G.I. Turner was interested in problems abstracted from orthopedics: acute purulent processes in the right iliac fossa, etc. In 1895, Turner was appointed Professor of the Department of Desmurgy and Mechanics of the Military Medical Academy. He revived the teaching of the subject and transmitted it into “broad practical soil”. Genrikh Ivanovich Turner became one of the founders of the Russian orthopedics, the organizer and the head (since 1900) of the first in Russia department and clinic of orthopedics. G.I. Turner gave a lot of power and energy to render assistance to sick children suffering from physical disabilities, restore the working capacity of children with disabilities. For many years he was in charge of the orphanage in St. Petersburg, which was transformed into the G.I. Turner Research Institute of Child Disability in 1932. This institution became an organizational and methodological center for combating child disability in the Soviet Union. Genrikh Ivanovich was the first in Russia, who raised his voice in favor of the disabled child, pointed out the need to provide systematic state assistance to disabled children with diseases of the musculoskeletal system.

Keywords: children, disabled, G. I. Turner, biography, orthopedics, diseases of the musculoskeletal system, congenital anomalies of the spine.

For citation: Morgoshiya T.Sh., Syroyezhin N.A. The contribution of professor G. I. Turner in pediatric orthopedics and clinical surgery (160th anniversary of birth). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(2): 85–89 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-85-89

Имя Генриха Ивановича Турнера (1858–1941) по праву занимает лидирующее место в ряду имен выдающихся ученых, прославивших Россию. Творчество великого хирурга, мыслителя, травматолога, ортопеда, владевшего даром художествен-

ного откровения, оставило след в клинической медицине. Гениальный хирург, верный последователь Н.И. Пирогова и Н.В. Склифосовского, Г.И. Турнер на протяжении почти 60 лет своей научно-практической деятельности успешно развивал мировую медицину, обогащая ее бесценным клиническим опытом.

Генрих Иванович Турнер (рис. 1) родился 29 сентября 1858 г. в Петербурге в многодетной семье. Детство для Генриха закончилось в 13 лет, когда от туберкулеза умер отец, и забота о шестерых детях легла на его с матерью плечи. Вскоре осиротевшая семья перебралась жить на Херсонскую улицу. Жизнь семьи в новых условиях сложилась суровой, полной

© Моргошия Т.Ш., Сыроеждин Н.А., 2018

Адрес для корреспонденции: Моргошия Темури Шакроевич — к.м.н., доц. кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3838-177X

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

Сыроеждин Николай Александрович — врач-рентгенолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

испытаний. Квартира у них была очень тесная, а зимой лед покрывал окна изнутри. О матери Турнер всегда говорил с чувством большой любви и подчеркивал, что именно она вселила в него любовь к жизни и способность к борьбе с лишениями.

Начальное образование маленький Генрих получил в школе на углу бывшей Слоновой улицы (в настоящее время Суворовский проспект) и 4-й Рождественской улицы (в настоящее время 4-я Советская). Именно здесь Генриху привили неугасающую любовь к труду. Он был гордостью школы и легко поступил во вторую классическую прогимназию. Благодаря отличной учебе Генриха, семья была освобождена от оплаты за обучение, что значительно уменьшило расходы. Закончив прогимназию, Генрих Иванович поступил в первую классическую гимназию, одну из лучших гимназий на то время. В 1876 г., после окончания гимназии (где были получены первоначальные знания французского, немецкого, латинского и греческого языков) был зачислен слушателем Медико-хирургической академии, которую с отличием закончил в 1881 г. [2].

Работая в качестве ассистента хирургической лечебницы Александровской общины сестер Красного Креста, а также в хирургическом отделении Николаевского военного госпиталя, Генрих Иванович прошел прекрасную школу практического обучения и приобрел широкую хирургическую эрудицию. Вспоминая этот период жизни, Турнер писал: «Особого влечения к медицине я сам не чувствовал. Предпринятый мною важный шаг в моей карьере был скорее продуктом внушения моего дяди пивовара, который в ходе моего внешнего и внутреннего развития видел приметы будущего врача» [3]. Из состава преподавателей будущего основателя отечественной ортопедической школы нужно упомянуть профессоров Н.В. Склифосовского, П.П. Пелехина, Е.И. Богдановского и С.П. Боткина. К сожалению, под угрозу срыва попало окончание академии из-за обнаруженного у Г.И. Турнера С.П. Боткиным кавернозного процесса в легких, но Генрих Иванович продолжил сдавать экзамены и 7 ноября 1881 г. получил диплом лекаря [1]. После окончания академии он стал заниматься хирургией, чему способствовало весьма неприятное обстоятельство.

Близкий друг Генриха — Кинг — отморозил на охоте ноги, и ему ампутировали обе стопы. Мастерство хирурга К. Райера и его внимательное отношение к молодому медику пробудили у Г.И. Турнера интерес к хирургии. К. Райер не забыл талантливого студента и по окончании академии пригласил его к себе на службу в качестве младшего ассистента. Работая здесь, Турнер прошел прекрасную школу практического обучения, в частности он овладел основами лечения патологий опорно-двигательного аппарата, что сыграло важную роль для всей последующей деятельности.



Рис. 1. Г.И. Турнер (1858–1941).

Fig 1. G.I. Turner (1858–1941).

Вступление Г.И. Турнера на хирургическое поприще относится к времени расцвета антисептики в России. Основным антисептиком в то время была карболовая кислота. Вдыхая целыми днями пары этой кислоты, к вечеру Генрих Иванович был подвержен карболовым отравлениям. Но в то же время эти пары спасли ему жизнь: они погасили туберкулезный процесс в легких. Впоследствии в своей практике Турнер часто применял карболовую кислоту в лечении самых разнообразных случаев. Следует отметить, что за одно из своих ранних исследований — за работу «О лечении рубцовых сужений пищевода» — ученый был награжден в 1890 г. золотой медалью им. Н.В. Склифосовского. В 1891 г. он сдал экзамен на степень доктора медицины, а в 1892 г. был избран членом Общества русских врачей. Первоначально его интересовали далекие от ортопедии проблемы: острые гнойные процессы в правой подвздошной ямке, слепая кишка и червеобразный отросток. В том же 1892 г. Г.И. Турнер защитил докторскую диссертацию на тему «К анатомии слепой кишки и червеобразного отростка по отношению к патологии перитифлита» [3]. В 1894 г. Турнера допустили к соисканию степени приват-доцента клинической хирургии; прочитав две лекции, он был утвержден в этом звании. После ухода с кафедры десмургии и механургии Е.В. Павлова встал вопрос о дальнейшем существовании кафедры.

Собравшаяся комиссия постановила разрешить преподавание механотерапии и санитарно-военного дела. Преподавателем кафедры был назначен Г.И. Турнер. Через год состоялось назначение Турнера профессором кафедры десмургии и механургии Военно-медицинской академии [1, 3]. Он оживил преподавание предмета и перевел его на «широкую практическую почву», что значительно увеличило количество слушателей. Часто проводил занятия в операционной, позволяя более опытным студентам делать разрезы.

С 1896 г. Генрих Иванович — консультант по хирургии в Максимилиановской лечебнице, в которой к тому времени уже два года принимал больных. Благодаря энергичной работе Турнера как организатора, была возрождена кафедра десмургии и механургии Военно-медицинской академии, а также Хирургический музей академии. При Генрихе Ивановиче музей пополнился инструментами нового типа, перевязочными материалами и шинами, коллекцией поврежденных костей, которые помогали при изучении десмургии. Эта коллекция сохранилась до настоящего времени, насчитывает более 800 препаратов и не имеет аналогов в стране.

В 1897 г. Г.И. Турнер ходатайствовал об учреждении при кафедре клиники и амбулатории, но дело было предано забвению. Спустя три года Генрих Иванович лечил жену крупного чиновника, после ее выздоровления было получено положительное решение о создании клиники с амбулаторией. Открытие клиники явилось предзнаменованием бурного развития новой отрасли медицины. Клиника оправдала надежды, и через 10 лет работы Турнер подал прошение о ее расширении.

В 1913 г. ортопедическая клиника, привлекавшая не только отечественных, но и зарубежных ученых, начала работу в новом помещении. Турнер принимал самое активное участие в освоении нового здания.

В 1910 г. по инициативе Г.И. Турнера был создан санаторий для больных костным туберкулезом в г. Анапе («Золотой пляж»). В последующие годы сотрудники клиники выезжали туда на работу в летний период. По типу этого санатория в 1917 г. был построен санаторий в г. Евпатории («Таласса»), где Генрих Иванович проводил консультации [3]. В середине двадцатых годов XX века по всей стране расширялась сеть ортопедических учреждений, открывались кафедры ортопедии. Ведущую роль в развитии ортопедии по-прежнему играл г. Ленинград. Здесь Турнером была открыта первая в России ортопедическая школа, в которой его ученики продолжили дело наставника. Из его учеников стоит упомянуть выдающихся профессоров А. Шенка, Г. Альбрехта, Д. Новожилова (автора биографии Г.И. Турнера) и многих других. Поскольку Генрих Иванович более полувека возглавлял кафедру ортопедии с военно-полевой хирургией, он также внес ценный вклад в развитие военной

хирургии. Новая клиника Турнера первой открыла двери для прибывших с фронта раненых во время войны 1914–1917 гг.

Следует подчеркнуть, что Турнером был предложен простой аппарат для стерилизации перевязочного материала текучим паром, известный под названием «турнеровское ведро». Знаменитая гипсовая повязка, предложенная Генрихом Ивановичем для перевязки огнестрельных переломов, была высоко оценена хирургами как в Первую мировую войну, так и в Великую Отечественную. В стенах клиники было разработано применение торфяного мха (сфагнума) как всасывающего материала для перевязок ран, заменяющего дефицитную гигроскопическую вату. Идея Г. Турнера о создании специализированных госпиталей для раненых и особых учреждений для реабилитации инвалидов войны была претворена в жизнь в годы Великой Отечественной войны. Также Генрих Иванович занимался подготовкой и усовершенствованием военных врачей.

Научные работы и клинические исследования последующих лет почти целиком посвящены ортопедической тематике [4]. Заметный след в мировой научной литературе оставили исследования Г.И. Турнера об искривлениях шейки бедра, о травматических эпифизеолизах, о новом способе артротомии колена и застарелых переломах надколенника, о болезни Бехтерева, о проявлении защитных сил организма в течении туберкулезного спондилита, о маршевых переломах стопы, о клинических формах послеоперационной жировой эмболии и др. Следует отметить, что особое место занимают исследования, касающиеся врожденных аномалий позвоночника, их значении для профессиональной трудоспособности, в патологии поясничных болей, механизме образования спондилолистеза [2, 5].

Широко внедрив ортопедию в программу преподавания старейшей высшей школы страны — Военно-медицинской академии, Генрих Иванович Турнер закрепил тем самым повсеместное признание этой новой, самостоятельной отрасли хирургии. Многочисленны исследования Г.И. Турнера в области технического изобретательства. Сам Генрих Иванович искусно лепил из глины и воска, владел даром резьбы по дереву, отлично рисовал карандашом и красками, рисунки для своих печатных трудов всегда выполнял собственноручно. Особый интерес представляют созданные лично Г. Турнером восковые фигурки, показывающие моменты оказания первой помощи. За них Генриху Ивановичу в 1900 г. была присуждена большая золотая медаль Парижской выставки [2]. Разнообразным занятиям посвящал Генрих Иванович часы своего досуга. Интересно отметить, что пианино являлось неотъемлемой частью обстановки, в которой он жил и работал. Часто после длительной операции или лекции, возвращаясь в свой кабинет, не снимая халата,

он садился за инструмент, находя в гармонии звуков успокоение. Г.И. Турнер знал почти все европейские языки, прекрасно рисовал. В совершенстве владел пером, серьезные вещи умел сочетать с юмором, часто в разговоре переходил на язык поэзии и писал стихи.

Генрих Иванович Турнер — один из основоположников отечественной ортопедии, организатор и руководитель (с 1900 г.) первой в России кафедры и клиники ортопедии. Много сил и энергии отдал Г.И. Турнер делу оказания помощи больным детям, страдающим физическими недостатками, восстановлению трудоспособности детей-инвалидов. Он много лет руководил работой детского приюта в Петербурге (ул. Лахтинская, д. 12), который в 1932 г. был преобразован в Научно-исследовательский институт детской инвалидности имени Г.И. Турнера [1]. Этот институт стал организационным и методическим центром борьбы с детской инвалидностью в Советском Союзе. Генрих Иванович первый в России поднял голос в защиту увечного ребенка, указал на необходимость оказания планомерной государственной помощи детям-инвалидам с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (рис. 2). Генрих Иванович Турнер призывал прийти на помощь ребенку инвалиду прежде всего ортопедическим лечением, проводимым в сочетании с воспитанием, образованием и обучением какой-либо профессии.

Человек высокой культуры, целеустремленный и неутомимый хирург, талантливый организатор, Г.И. Турнер оставил яркий след в отечественной медицинской науке. Его имя по праву стоит рядом с именами творцов российской хирургии и ортопедии. Среди разносторонней деятельности Г.И. Турнера особенно ярко вырисовывается его общественное служение. Г.И. Турнер принимал деятельное участие в популяризации среди населения сведений по профилактике заболеваний и травм, в практическом обучении приемам оказания первой медицинской помощи пострадавшим. В 1900 г. им была издана популярная книга «Первая помощь до прибытия врача». Его книга «Наложение повязок» выдержала шесть изданий.

По инициативе Г.И. Турнера в 1926 г. было создано Ленинградское общество детских ортопедов. До последних дней жизни состоял членом редакционных коллегий многих журналов и капитальных изданий, являлся консультантом крупнейших лечебных учреждений. Генрих Иванович Турнер был избран почетным председателем Ленинградского общества хирургов-ортопедов, почетным членом Ленинградского хирургического общества имени Н.И. Пирогова, Московского хирургического общества, Саратовского хирургического общества, почетным членом Британской ортопедической ассоциации, членом-корреспондентом Американской академии хирургов, членом Международного общества детей-калек.

В течение длительного времени Генрих Иванович страдал мочекаменной болезнью, обострения которой зачастую мешали его работе. После одного из таких

обострений он настолько ослабел, что с трудом мог передвигаться. Но вскоре болезнь отступила, осталась только слабость в ногах. Вновь появился интерес к работе, была написана последняя статья «Роль гипса в антисептической повязке», которая была закончена в августе 1939 г. и опубликована в журнале «Ортопедия и травматология». Все это время после приступа болезни Генрих Иванович находился в деревне Лампово. В этом месте Турнер часто отдыхал, будучи ребенком. Яркие воспоминания детства вылились в произведение «Друг детства», датированное 19 августа 1939 г. (написано Турнером в возрасте за 80 лет — это свидетельствует о том, что Генрих Иванович сохранял ясную память и способность к выражению мыслей).

Генрих Иванович вернулся в Ленинград 1 ноября 1939 г., продолжая усердно работать, переписываться с иностранными учеными, выступая с докладами. Большую помощь ему оказывала дочь — Лидия Генриховна, ставшая для него секретарем. Многие годы Генрих Иванович вел дневник, не оставляя этой привычки в период болезни, он диктовал дочери.

В марте 1940 г. у него развился правосторонний парез с нарушением речи. Почти месяц Ген-



Рис. 2. Г.И. Турнер осматривает больного ребенка.

Fig. 2. G.I. Turner examines a sick child.

рих Иванович был нетрудоспособен, но 3 апреля в дневнике можно увидеть запись, сделанную самим Турнером. Восстановив свое здоровье на даче Военно-медицинской академии, Генрих Иванович приехал в Ленинград полный планов, но им не суждено было осуществиться. Осенью у Турнера начались тяжелые изнурительные приступы холецистита, приковавшие его к постели. Незадолго до смерти он писал: «Мне не верится, что я уже состарился, что я уже прожил то, что мне полагается, и должен кончить свое существование на земле. Так быстро пролетела жизнь...».

Умер Генрих Иванович Турнер 20 июля 1941 г., не дожив четырех месяцев до 60-летнего юбилея своей врачебной деятельности. Похоронен он на Большеохтинском кладбище г. Санкт-Петербурга. Нелзя забывать, что, будучи англичанином, Г.И. Турнер всю свою жизнь преданно служил России, веря в ее светлое будущее. На подданство России он присягнул 12 апреля 1895 г. Неизгладимым остается в памяти современников и потомков облик этого ученого, общественного деятеля, гуманного, блестяще эрудированного врача, обаятельного человека.

Человек высокой культуры, целеустремленный и неутомимый хирург, талантливый организатор,

Г.И. Турнер оставил яркий след в отечественной медицинской науке. Его имя по праву стоит рядом с именами творцов российской хирургии и ортопедии. Генрих Иванович Турнер награжден орденами и медалями Российской империи и СССР, среди которых ордена Святой Анны, Святого Станислава и ордена Красной Звезды. За свою работу «О лечении рубцовых сужений пищевода» был награжден золотой медалью им. Н.В. Склифосовского (1890). Заслуженный деятель науки (1927), Турнер был редактором первого издания Большой медицинской энциклопедии, почетным членом ряда отечественных и зарубежных хирургических обществ и академий.

В настоящее время имя Г.И. Турнера носит Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера», там же учреждена стипендия его имени. В Ленинградском институте хирургического туберкулеза ему установлена мемориальная доска. Во дворе основанной им кафедры военной травматологии и ортопедии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова 6 апреля 2000 г. установлен бюст «Г.И. Турнеру. Основателю отечественной ортопедии».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Грекова Т.И., Голиков Ю.П. Медицинский Петербург. Очерки, адресованные врачам и их пациентам. СПб: Фолио-пресс 2001; 416. [Grekova T.I., Golikov Yu.P. Medical Peterburg. The sketches addressed to doctors and their patients. SPb: Folio-press 2001; 416. (in Russ)]
2. Логачев К.Д., Скоблин А.П. Г.И. Турнер — основоположник идеи нервизма в отечественной ортопедии. Ортопедия и травматология 1955; 4: 64–68. [Logachev K.D., Skoblin A.P. G.I. Turner — the founder of the idea of a nervism in a Russian orthopedics. Ortopediya i travmatologiya 1955; 4: 64–68. (in Russ)]
3. Новожиллов Д.А. Замечательная жизнь Г.И. Турнера (1858–1941). Л: Медицина 1965; 144. [Novozhilov D.A. Remarkable life of G.I. Turner (1858 — 1941). Leningrad: Meditsina 1965; 144. (in Russ)]
4. Самойлов В.О. История российской медицины. М: Эпидавр 1997; 200. [Samojlov V.O. History of the Russian medicine. Moscow: Ehpidaavr 1997; 200. (in Russ)]
5. Хрытов С.В., Красавина Д.А., Веселов А.Г., Комолкин И.А., Афанасьев А.П. Особенности тотального эндопротезирования при лечении вторичного коксартроза различного генеза у детей старшего возраста. Педиатр 2017; 8(4): 43–47. [Hrytov S.V., Krasavina D.A., Veselov A.G., Komolkin I.A., Afanas'ev A.P. Features of total endoprosthesis replacement at treatment of a secondary coxarthrosis of various genesis at children of advanced age. Pediatr 2017; 8(4): 43–47. (in Russ)]

Поступила 14.02.18

Received on 2018.02.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Памяти Розиновой Надежды Николаевны

3 марта 2018 г. на 92-м году жизни скоропостижно скончалась Надежда Николаевна Розина, 60 лет проработавшая в институте, где прошла путь от клинического ординатора до главного научного сотрудника отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких, защитила кандидатскую (1965) и докторскую (1974) диссертации, была удостоена звания профессора и Заслуженного врача Российской Федерации (2004), стала лауреатом Премий по педиатрии им. А.А. Киселя (2012) и им. Ю.Е. Вельтищева (2016).

Научные исследования Н.Н. Розиновой посвящены актуальным проблемам диагностики и лечения разнообразных хронических, в т.ч. орфанных заболеваний легких. Труды Н.Н. Розиновой всегда отличали фундаментальность и клиническая направленность. Ею опубликовано более 260 научных работ, в их числе монографии и главы в монографиях, многочисленные методические пособия и рекомендации. Под ее руководством защищены 8 кандидатских и 1 докторская диссертация.

Надежда Николаевна Розина была талантливым врачом, продолжившим традиции семейной медицинской династии. Она известный ученый, клиницист, признанный специалист в области пульмонологии детского возраста, великолепный педагог и лектор. В течение многих лет Надежда Николаевна руководила учебной клинических ординаторов института, завоевала их любовь и уважение.



За большие научные, педагогические и общественные достижения профессор Надежда Николаевна Розина неоднократно отмечалась благодарностями и правительственными наградами, она кавалер ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Коллектив института, многочисленные ученики и соратники, все, кто знал Надежду Николаевну, скорбят о её неожиданной кончине, выражают соболезнование родным и близким в связи с горькой утратой.

Памяти учителя Хорунжего Генриха Васильевича

6 марта 2018 года на 89 году ушел из жизни основатель кафедры педиатрии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации Генрих Васильевич Хорунжий.

Г.В. Хорунжий родился в 1929 году в городе Новороссийске Краснодарского края в семье служащих.

Вся жизнь Генриха Васильевича связана с РостГМУ, который он окончил с отличием в 1953 году. Трудовую деятельность начал участковым педиатром, затем заведовал детским отделением медсанчасти в г. Свердловске.

Следующий этап обучения — клиническая ординатура по специальности «Педиатрия» на кафедре детских болезней лечебного факультета Ростовского медицинского института, возглавляемой профессором И.Я. Серебрийским — основоположником педиатрии на Дону.

С 1961 года по 2018 год Г.В.Хорунжий работал в РостГМУ, где прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой педиатрии, которую возглавлял более 30 лет. В 1966 году он защитил кандидатскую диссертацию, а в 1980 году в г. Москве в НИИ педиатрии — докторскую диссертацию. С 1977 по 1985 гг. был деканом факультета усовершенствования врачей. В 1982 г. Генриху Васильевичу присвоено звание профессора. В 1990 г. он удостоен звания «Заслуженный врач Российской Федерации».

Г.В. Хорунжий является основоположником детской гастроэнтерологической школы на Дону. Второе научное направление, которое курировалось профессором Г.В. Хорунжим, — поиск патогенетических механизмов и новых методов лечения заболеваний мочевой системы у детей. Генрих Васильевич был прекрасным клиницистом, педагогом, организатором научных исследований. Он является автором более 300 научных работ, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе. Им подготовлено 3 доктора и 10 кандидатов медицинских наук.

Богатые клиническими примерами лекции, клинические разборы, обходы проф. Г.В. Хорунжего являются неиссякаемым источником знаний, школой педагогического и профессионального мастерства. За время существования кафедры на ней прошли под-



готовку более 5000 педиатров и неонатологов не только Ростовской области, но и других регионов страны. Он активно участвовал в выполнении национального проекта «Здоровье», в рамках которого проводились сертификационные циклы для педиатров Ростова-на-Дону, Ростовской области и Чеченской Республики.

Лечебную, научную и педагогическую работу Г.В. Хорунжий активно сочетал с общественной деятельностью. Десять лет он возглавлял координационный совет комплексно-целевой программы «Научные основы охраны здоровья матери и ребенка», которая является частью региональной программы «Здоровье населения Северного Кавказа».

Генрих Васильевич был членом Совета РостГМУ, Совета факультета повышения квалификации врачей, многие годы был председателем специализированного совета по защите диссертаций. В течение многих лет участвовал в работе подкомиссий Министерства здравоохранения Ростовской области по присуждению врачебных категорий, до последнего времени являлся председателем сертификационной комиссии по специальности «Педиатрия».

Память о Г.В. Хорунжем навсегда останется в сердцах сотрудников кафедры, его учеников, коллег и близких.

Ученики и сотрудники кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС РостГМУ МЗ России.

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

**Приглашают Вас принять участие
в XI Всероссийской научно-практической конференции**

«ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ» МИКРОБИОТА И ЕЕ РОЛЬ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

*Горбунов С.Г., Дегтярева Е.А., Кафарская Л.И., Мазанкова Л.Н. (председатель), Мескина Е.Р.,
Николаева И.В., Овсянников Д.Ю., Продеус А.П., Харитонов Л.А., Харламова Ф.С.,
Чеботарева Т.А., Чебуркин А.А. (сопредседатель), Школьников М.А., Щербаков П.Л.*

Впервые Конференция пройдет в новом формате: большинство сообщений, представленных ведущими специалистами, будет посвящено теме микробиоты ребенка и ее влияния на возникновение и развитие инфекционных и соматических заболеваний. Врачи различных специальностей смогут получить современную информацию о роли микробиоты в становлении организма ребенка в возрастном аспекте, ее роли в функционировании различных органов и систем. Взаимодействие нормальной микрофлоры ребенка с патогенными и условно патогенными микроорганизмами, влияние на эти процессы различных заболеваний и терапии, а также возникающие при этом различные клинические ситуации представляют актуальную, но во многом нерешенную задачу для педиатров, а также специалистов: инфекционистов, гастроэнтерологов, дерматологов, пульмонологов, аллергологов-иммунологов и врачей других специальностей. Комплексный, согласованный подход к решению данной проблемы, представленный в ходе Конференции, несомненно будет полезен врачам в их ежедневной практической работе.

Для участия в конференции приглашаются врачи общей практики, педиатры, инфекционисты, кардиологи, дерматологи, пульмонологи, хирурги, нефрологи, неврологи, аллергологи-иммунологи, гастроэнтерологи стационаров, поликлиник, ЛПУ.

На Выставке будут представлены лекарственные препараты, приборы и материалы для функциональной и лабораторной диагностики заболеваний различного генеза.

По материалам Конференции планируется издание сборника аннотированных докладов.
Приём статей (не более 5 страниц) для публикации до 15 апреля 2018 года.

Организаторами подана заявка с целью обеспечения слушателей баллами НМО

Адрес для переписки с Оргкомитетом: infsomat@yandex.ru

**ВРЕМЯ
ПРОВЕДЕНИЯ
23 МАЯ
2018 ГОДА**



**МЕСТО
ПРОВЕДЕНИЯ
ДОМ УЧЁНЫХ
МОСКВА, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА,
Д. 16**

27–29 июня 2018 года

РЕГИОНАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ

Мать и Дитя

XI



**Пленум Правления
Российского общества
акушеров-гинекологов**



**КЗЦ «Миллениум»
г. Ярославль**

**Контактная
информация**

**Участие в выставке
регионального форума**

Князева Анастасия
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)
Моб.: +7 (926) 611-23-94
E-mail: knyazeva@mediexpo.ru

**Менеджер по работе с клиентами
регионального форума**

Гудзь Екатерина
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (118)
Моб.: +7 (926) 612-91-28
E-mail: ekaterina@mediexpo.ru

**Участие в научной программе
регионального и московского
форумов «Мать и Дитя»**

Баранов Игорь Иванович
Тел.: +7 (495) 438-94-92
+7 (495) 438-77-44
E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Регистрация делегатов

Сизова Мария
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб.: +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

**Бронирование гостиниц,
авиа и ж/д билетов**

Лазарева Елена
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
Моб.: +7 (926) 095-29-02
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

**Участие в выставке
московского форума**

Ранская Светлана
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
Моб.: +7 (926) 610-23-74
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

**Конгресс-оператор
«МЕДИ Экспо»**

Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru
Сайт: www.mediexpo.ru



М+Э МЕДИ Экспо

Подробнее на сайтах:
www.mother-child.ru,
www.mediexpo.ru



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
23-25 октября 2018 года состоится

XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии. Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 20 июня 2018 года.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

2018

Москва, 23-25 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru



IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

11 октября 2018 | 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»
При поддержке Объединения врачей-эпилептологов и пациентов

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, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ,
БУДЕТ ВЫДАН СЕРТИФИКАТ!**

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

✉ doc@mrt24.ru
🌐 www.neurology-msk.ru

R.O.C.S.[®]

REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

SMART ORAL CARE[†]

Junior^{*}

6-12

New



БЕЗ ФТОРА



НЕ СОДЕРЖИТ
ЛАУРИЛСУЛЬФАТА
НАТРИЯ



НЕ СОДЕРЖИТ
ПАРАБЕНОВ

ПОКОЛЕНИЕ R.O.C.S.[®] БЕЗ КАРИЕСА



ОДОБРЕНО
АССОЦИАЦИЕЙ
ЗУБНЫХ ФЕЙ

НАТУРАЛЬНАЯ ЗУБНАЯ ПАСТА ДЛЯ ДЕТЕЙ 6-12 ЛЕТ



Двойной экстракт коры осины и ксилит защищают зубы и десны от воспаления и болезнетворных бактерий. Минеральный комплекс (кальций, фосфор и магний) в сочетании с ксилитом эффективно защищает от кариеса**, укрепляет эмаль и усиливает блеск и белизну молодой эмали**.

РАЗРАБОТАНА
СПЕЦИАЛЬНО ДЛЯ ДЕТЕЙ
В ПЕРИОД СМЕНЫ
МОЛОЧНЫХ ЗУБОВ
НА ПОСТОЯННЫЕ



ЗАЩИТА ОТ КАРИЕСА И НЕЖНЫЙ УХОД · УКРЕПЛЕНИЕ ЭМАЛИ МОЛОЧНЫХ И ПЕРВЫХ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ



Personal-Care.ru
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

† По данным розничного ежемесячного аудита фармацевтического рынка 2017 года, маркетингового агентства «DSM Group» в сегменте зубные пасты, бренд R.O.C.S.[®] был самым продаваемым на территории РФ за 2017 год в стоимостном выражении.



www.rocs.ru

Товар сертифицирован. На правах рекламы. * Для детей. **Подтверждено клиническими исследованиями. ♦ Умная гигиена полости рта. ООО «Диарсон Центр» ОГРН 1067746306495, юр. адрес 142800, Россия, Московская область, Ступинский район, Автодорога Ступино-Малино 5-я км, вл. 1, стр. 1