

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 59

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

4.2014

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.Д. Царегородцев

Зам. главного редактора В.В. Длин

Отв. секретарь В.С. Сухоруков

Научный редактор Е.А. Николаева

Зав. редакцией Т.В. Пантелюшина

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

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

А.Н. Пампура (Москва)
Н.В. Скрипченко (Санкт-Петербург)
Е.В. Уварова (Москва)
М.А. Школьникова (Москва)
П.В. Шумилов (Москва)
П.Л. Щербаков (Москва)
М.Ю. Щербакова (Москва)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

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

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii» is published 6 times a year
Founded in 1956

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

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

Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065
для индивидуальных подписчиков
Индекс 73066
для предприятий и организаций

Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516
для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519
для предприятий и организаций

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

ПЕРЕДОВАЯ

Новиков П.В.

Лизосомные болезни накопления — актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения

EDITORIAL

4 Novikov P.V.

Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Обухова В.А.

Патогенетические механизмы развития идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями

REVIEWS OF LITERATURE

10 Obukhova V.A.

Pathogenetic mechanisms of idiopathic minimal-change nephrotic syndrome

Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Лисицина С.В.

Проблемы дозирования препаратов карнитина в детском возрасте

16 Brin I.L., Dunaikin M.L., Lisitsina S.V.

Problems in the dosing of carnitine drugs in childhood

Грознова О.С., Леонтьева И.В., Полякова А.В.

Современные методы обследования больных гипертрофической кардиомиопатией

23 Groznova O.S., Leontyeva I.V., Polyakova A.V.

Current examination methods in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Николенко Н.Ю., Гончарова О.В., Артемьева С.Б.,

Ачкасов Е.Е., Литвинова Е.Б.

Реабилитация детей с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна

28 Nikolenko N.Yu., Goncharova O.V., Artemyeva S.B.,

Achkasov E.E., Litvinova E.B.

Rehabilitation of children with progressive muscular dystrophy Duchenne

Кельмансон И.А.

Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна

32 Kelmanson I.A.

Emotional and behavioral problems associated with sleep disorders in children

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

HEREDITARY DISEASES

Дегтярева А.В., Никитина И.В., Орловская И.В.,

Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В., Ионов О.В.,

Амирханова Д.Ю., Левадная А.В.

Дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью

41 Degtyareva A.V., Nikitina I.V., Orlovskaya I.V.,

Zakharova E.Yu., Baidakova G.V., Ionov O.V.,

Amirkhanova D.Yu., Levadnaya A.V.

Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Семьякина А.Н., Сухоруков В.С., Букина Т.М.,

Яблонская М.И., Меркурьева Е.С., Харабадзе М.Н.,

Проскурина Е.А., Захарова Е.Ю., Брыдун А.В.,

Шаталов П.А., Новиков П.В.

Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей

48 Semyachkina A.N., Sukhorukov V.S., Bukina T.M.,

Yablonskaya M.I., Merkur'yeva E.S., Kharabadze M.N.,

Proskurina E.A., Zakharova E.Yu., Brydun A.V.,

Shatalov P.A., Novikov P.V.

Glycogen storage disease type II (Pompe disease) in children

Овсянников Д.Ю., Нароган М.В., Беляшова М.А.,

Крушельницкий А.А., Ворона Л.Д.

Синдром Вильсона — Микити — редкое хроническое интерстициальное заболевание легких новорожденных

56 Ovsyannikov D.Yu., Narogan M.V., Belyashova M.A.,

Krushelnitsky A.A., Vorona L.D.

Wilson—Mikity syndrome is a rare chronic neonatal interstitial lung disease

КАРДИОЛОГИЯ

CARDIOLOGY

Макарова В.А., Леонтьева И.В.

Турбулентность ритма сердца у детей с гипертрофической кардиомиопатией как маркер электрической нестабильности миокарда

64 Makarova V.A., Leontyeva I.V.

Heart rate turbulence as a marker of myocardial electrical instability in children with hypertrophic cardiomyopathy

Шарыкин А.С., Трунина И.И., Потанина Ю.В.,

Шакарова Э.А., Острейков И.Ф., Степанищев И.Л.,

Селютина Т.В.

Скрытые повреждения миокарда после сердечно-легочной реанимации у подростка без предшествующей патологии сердца

69 Sharykin A.S., Trunina I.I., Potanina Yu.V.,

Shakarova E.A., Ostreikov I.F., Stepanishchev I.L.,

Selyutina T.V.

Latent myocardial damage after cardiopulmonary resuscitation in a teenager without prior cardiac disease

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

INFECTIOUS DISEASES

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гутор И.А., Урманчеева Ю.Р.

Нарушение обмена мочевой кислоты у детей с острыми инфекционными диареями

74 Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Gutor I.A., Urmancheeva Yu.R.

Uric acid metabolic disorders in children with acute infectious diarrhea

Доскин В.А., Макарова З.С.

Катамнестический анализ эффективности галотерапии в оздоровлении и реабилитации часто болеющих детей

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*Терёшин В.А., Пересадин Н.А., Круглова О.В.,
Дьяченко Т.В.*

Оптимизация патогенетической терапии детей с тонзиллярной патологией

*Пампура А.Н., Лаврова Т.Е., Филатова Т.А.,
Макарова С.Г., Абелевич М.М., Таран Н.Н.,
Иванькова Т.Г., Балакирева Е.А., Терниевская Т.А.*

Результаты открытого многоцентрового исследования в России: высокогидролизная смесь на основе сывороточного белка с пребиотиками галакто- и фруктоолигосахаридами эффективно купирует симптомы атопического дерматита

Абрамова Т.В., Георгиева О.В.

Новые виды молочных продуктов промышленного производства в питании детей в возрасте от 1 года до 3 лет

80 *Doskin V.A., Makarova Z.S.*

Follow-up analysis of the efficiency of halotherapy in the health improvement and rehabilitation of frequently ill children

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

85 *Teryoshin V.A., Peresadin N.A., Kruglova O.V.,
Dyachenko T.V.*

Optimization of pathogenetic therapy in children with tonsillar pathology

91 *Pampura A.N., Lavrova T.E., Filatova T.A.,
Makarova S.G., Abelevich M.M., Taran N.N.,
Ivankova T.G., Balakireva E.A., Ternievskaya T.A.*

A highly hydrolyzed formula based on whey protein with the prebiotics galactooligosaccharides and fructooligosaccharides effectively abolishes the symptoms of atopic dermatitis: Results of a multicenter open-label trial in Russia

100 *Abramova T.V., Georgieva O.V.*

New commercial dairy products in the feeding of children aged 1 to 3 years

Лизосомные болезни накопления — актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения

П.В. Новиков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment

P.V. Novikov

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Отражены актуальные проблемы лизосомных болезней накопления, относящихся к группе редких (орфанных) заболеваний. Повышенное внимание к этой патологии обусловлено, прежде всего, появившимися возможностями патогенетической терапии с помощью генно-инженерных ферментозамещающих препаратов для коррекции метаболических расстройств. Подчеркнута высокая совокупная частота этих заболеваний, что служит основанием для предложения по включению их в категорию болезней, подлежащих массовому неонатальному скринингу. Даны краткие характеристики отдельных форм лизосомных болезней накопления — мукополисахаридозов, муколипидозов, сфинголипидозов, представлены способы их лечения. Обращено особое внимание на необходимость профилактики данной патологии с использованием современных методов медико-генетического консультирования, что дает возможность уменьшить генетический груз для общества и семьи.

Ключевые слова: дети, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридозы, муколипидозы, сфинголипидозы, генно-инженерные препараты, ферментозамещающая терапия, профилактика.

The paper presents the topical problems of lysosomal storage disorders that belong to a group of rare (orphan) diseases. Increased attention in this pathology is primarily due to the emerged possibilities of pathogenetic therapy with genetically engineered enzyme replacement agents to correct metabolic disorders. Emphasis is placed on the high total rate of these diseases, which serves as the basis for proposing their inclusion in a category of diseases to undergo mass neonatal screening. The paper briefly characterizes individual forms of liposomal storage diseases, such as mucopolysaccharides, mucolipidoses, and sphingolipidoses, and presents their treatment options. Particular attention is given to the need for preventing this pathology, by using up-to-date medical genetic counseling methods, which lets us reduce a genetic load for society and a family.

Key words: children, lysosomal storage diseases, mucopolysaccharidoses, mucolipidoses, sphingolipidoses, genetically engineered agents, enzyme replacement therapy, prevention.

Наследственные болезни обмена веществ — наиболее сложная и обширная группа заболеваний, ошибки в диагностике которых часто встречаются в педиатрической практике. Наследственные болезни обмена насчитывают около 800 заболеваний [1]. Их частота, по данным массового скрининга, оценивается как 1:1000 живорожденных [2]. Среди этой группы заболеваний в последние годы особую актуальность приобретают лизосомные болезни накопления, которые включают около 60 нозологических форм. Повышение внимания к этой патологии обусловлено, прежде всего, появившимися возможностями патогенетической терапии с помощью генно-инженерных ферментозамещающих препаратов для коррекции метаболических расстройств.

© П.В. Новиков, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:4–9

Адрес для корреспонденции: Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии 125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

Лизосомные болезни накопления относятся к редким (орфанным) заболеваниям. Частота отдельных форм колеблется от 1:40 000 до 1:1 000 000 и реже; суммарная частота составляет 1:7000–1:8000 новорожденных. В некоторых странах пытаются проводить массовый скрининг на эти заболевания [3].

В настоящее время выделяют следующие группы лизосомных болезней накопления: 1) мукополисахаридозы; 2) липидозы (сфинголипидозы — GM1- и GM2-ганглиозидозы, болезнь Гоше, галактосиалидоз, гранулематоз Фарбера, лейкодистрофии, болезнь Ниманна—Пика типы А и В и др.); 3) муколипидозы, 4) гликопротеинозы (фукозидоз, сиалидоз, маннозидоз, болезнь накопления гликогена II типа — болезнь Помпе, болезнь Данон и др.); 5) нейрональные цериодные липофусцинозы; 6) другие болезни накопления (болезнь Ниманна—Пика тип С, болезнь Вольмана, болезнь накопления холестерина, цистиноз, болезнь Сала, пикнодизостоз и др.).

Клинические проявления лизосомных болезней накопления довольно вариабельны — от тяжелой

водянки плода и ранней манифестации до легких, малосимптомных форм, которые встречаются даже у взрослых. Патогенетические механизмы заболеваний имеют сходство и обусловлены главным образом мутациями структурных генов, обеспечивающих контроль внутрилизосомального гидролиза таких метаболитов, как гликозаминогликаны, гликопротеины, гликолипиды. В результате проведенных молекулярно-генетических исследований установлено, что в основе лизосомных болезней накопления лежат мутации генов, приводящие к нарушению процессов синтеза, катаболизма и транспорта лизосомных ферментов, белков-активаторов или транспортных белков, контролирующих транспорт субстратов, подлежащих гидролизу. Большинство лизосомных болезней накопления — это ферментопатии.

Мукополисахаридозы

Среди всех болезней накопления в педиатрической практике с наибольшей частотой встречаются мукополисахаридозы. При этой патологии в результате недостаточности лизосомных ферментов изменяется катаболизм основного вещества соединительной ткани — гликозаминогликанов. Происходит накопление гликозаминогликанов в лизосомах, что приводит к грубой клеточной патологии и возникновению характерной клинической картины. В нашей клинике (д-р мед. наук А. Н. Семякина) наблюдались более 150 больных с мукополисахаридозами [4]. В табл. 1 представлены типы мукополисахаридозов, выделяемые в настоящее время в соответствии с ферментативным дефектом и первично накапливаемыми гликозаминогликанами.

Для практических целей все типы мукополисахаридозов удобнее делить на две группы — гурлерподобный и моркиоподобный фенотипы. Последний включает синдромы Моркио А и В, а остальные типы входят в гурлерподобный фенотип.

Внешние признаки различных типов мукополи-

сахаридозов довольно специфичны. Заболевания характеризуются задержкой роста, диспропорциональным строением скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубыми чертами лица, костными деформациями (грудины, черепа, позвоночника, конечностей), тугоподвижностью крупных и мелких суставов. Как правило, отмечаются редкие зубы, дистрофия зубной эмали, множественный кариес, макроглоссия, гипертелоризм глаз, запавшее переносье, низкорасположенные ушные раковины, гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи, гипертрофия лимфоидного глоточного кольца. Типична патология со стороны ЦНС (снижение интеллекта, часто довольно грубое), органа зрения (помутнение роговицы, глаукома), сердечно-сосудистой системы (чаще недостаточность клапанов сердца) и слуха (тугоухость). Важно подчеркнуть, что признаки заболевания обычно отсутствуют в периоде новорожденности или в начале первого года жизни. Они проявляются стертыми симптомами изменения внешних черт лица и постепенно прогрессируют. Огрубление черт лица становится заметным только внимательному врачу и при строгом наблюдении за развитием ребенка [4].

Первые сведения о мукополисахаридозах появились в 1917 г., когда С. Hunter описал у двух братьев 8 и 10 лет изменения опорно-двигательного аппарата, гепатосплено- и кардиомегалию, а также небольшое снижение интеллекта. Два года спустя G. Gurler наблюдала идентичную, но более тяжелую клиническую картину заболевания у двух мальчиков, не состоявших в кровном родстве. Впоследствии, внешнее сходство больных с фигурами, украшавшими Собор парижской богородицы, послужило основанием для объединения данной группы заболеваний под названием гаргоизм. В 1952 г. G. Brante выделил из печени больных фракцию, содержащую гексозамин и уроновую кислоту. Именно с этого года, благодаря данным иссле-

Таблица 1. Типы мукополисахаридозов и накапливаемых гликозаминогликанов [5 и др.]

Нозологическая форма	Дефицит фермента	Частота	Тип ГАГ
МПС I	α -L-идуронидаза	1: 35 700	ДС, ГС
МПС II	Идуронат-2-сульфатаза	1: 93 000—200 000	ДС, ГС
МПС IIIA	Гепаран- N - сульфатаза	1:53 000—370 000	ГС
МПС IIIB	α -N-ацетилглюкозаминидаза		ГС
МПС IIIC	Ацетил-КоА: α -глюкозаминид-ацетилтрансфераза		ГС
МПС IIID	N-ацетилглюкозамин 6-сульфатаза		ГС
МПС IVA	N-ацетилгалактозамин -6-сульфатсульфатаза	1: 76 000—1 420 000	X6C, KC
МПС IVB	β -галактозидаза		KC
МПС VI	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза	1: 207 000—2 000 000	X4C, ДС
МПС VII	β -D-глюкоронидаза	1: 345 000—2 100 000	X4, 6C, ДС, ГС

Примечание. ГАГ — гликозаминогликаны; ДС — дерматансульфат; ГС — гепарансульфат; X6C — хондриотин-6-сульфат; X4C — хондриотин-4-сульфат; KC — кератансульфат. Здесь и в табл. 2 и 3: МПС — мукополисахаридоз.

дованиям, в литературе появилось новое современное название патологии — мукополисахаридозы. Дальнейший анализ показал, что выделенные вещества являлись гликозаминогликанами, затем был идентифицирован их количественный и фракционный состав и определены показатели почечной экскреции.

Мукополисахаридозы входят в группу редких (орфанных) заболеваний. В соответствии с принятым в нашей стране Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» к категории редких заболеваний относятся болезни с показателем частоты встречаемости 10 на 100 000 населения и реже. Показатели распространенности в популяции мукополисахаридозов и других форм лизосомных болезней накопления приведены в табл. 2.

Диагностика заболеваний базируется на данных клинического обследования, биохимических исследований и определения степени снижения активности соответствующих ферментов, а также результатах молекулярно-генетического анализа и выявления мутаций генов. Облегчает диагностику возможность полной идентификации всех типов мукополисахаридозов на основании проведения ДНК-диагностики и полногеномного секвенирования.

Наиболее частыми мутациями при мукополисахаридозе типа I у европейцев считаются Q70X и W402X, в то время как мутация R89Q наблюдается преимущественно у японцев. В российской популяции распространенность аллелей W402X и Q70X составляет 4 и 44%, что наиболее близко к показателям среди населения скандинавских стран (17 и 62% соответственно) и значительно отличается от таковых у англосаксонских жителей.

В нашей стране 50% носителей аллеля Q70X проживают в Центрально-Европейском регионе России (Московская, Владимирская и Тульская области). Наряду с этим установлено, что у больных других этнических групп бывшего СССР (татары, грузины, армяне, узбеки, туркмены) развитие заболевания ни в одном случае не было обусловлено мутациями W402X и Q70X. Сравнительный анализ показал, что гомозиготность или смешанная гомозиготность по указанным мутациям влечет за собой формирование тяжелой клинической симптоматики синдрома Гурлер, в то время как мутация R89Q может быть причиной более легкого течения болезни [7]. Трудность диагностики мукополисахаридозов состоит в том, что энзимо- и ДНК-диагностика в нашей стране проводятся только в крупных федеральных центрах. Нередко верификация патологии является дорогостоящей и малодоступной многим пациентам.

Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза крайне важно для выбора тактики терапии каждого типа мукополисахаридоза. В настоящее время только для трех типов мукополисахаридозов (I, II и VI) разработаны генно-инженерные лекарственные препараты, которые успешно применяются во многих странах мира, в том числе в России. В табл. 3 указаны лекарственные препараты, имеющие регистрацию на применение на территории Российской Федерации. Разработка и внедрение эффективных способов ферментозамещающей терапии дали основание для проведения расширенного неонатального скрининга на ряд форм мукополисахаридозов [3].

Муколипидозы

Среди муколипидозов наиболее известен муколипидоз II типа, или I-клеточная болезнь, которая

Таблица 2. Распространенность редких (орфанных) лизосомных болезней накопления (Eurordis, 2012) [6]

Нозологическая форма	Показатели распространенности (оценочные данные на 100 000 населения)
МПС, тип I	1,3
МПС, тип II	0,6
МПС, тип III	1,1
МПС, тип IV	0,4
МПС, тип VI	0,16
МПС, тип VII	<40 опубликованных случаев
Болезнь Ниманна—Пика тип А	0,25
Болезнь Ниманна—Пика тип В	0,4
Болезнь Ниманна—Пика тип С	0,85
Болезнь Фабри	1,75
Болезнь Гоше I	0,94
Болезнь Гоше I	0,01
Болезнь Гоше I	0,05
Болезнь Помпе	1,1

наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген муколипидоза II (GNPTA) картирован на длинном плече хромосомы 4, в локусе q 21—q23—4q21—q23 [1]. Патология обусловлена недостаточностью лизосомного фермента N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, принимающего участие в процессинге и транспорте ферментов в лизосомы. I-клеточная болезнь получила свое название от слова *inclusion* — включение, констатирующее обнаружение у больных в лимфоцитах, фибробластах, гепатоцитах и других клетках необычных цитоплазматических включений, состоящих из фрагментов соединений гликозамино-протеогликановой или гликолипидной природы.

Заболевание манифестирует с рождения. Клиническая симптоматика во многом сходна с I типом мукополисахаридоза — синдромом Гурлер. Больные резко отстают в росте, имеют выраженные изменения скелета: короткая шея и грудная клетка, врожденный

вывих тазобедренных суставов, контрактуры суставов, мышечная гипотония, грыжи, переломы костей, эквинусоварусная деформация стоп. Обращают на себя внимание краниофациальные аномалии: грубые черты лица, мелкие глазницы, умеренный экзофтальм, отекающие веки, гиперплазия десен. Гепатоспленомегалия и помутнение роговицы обычно отсутствуют. Умственная отсталость, как правило, тяжелая.

Поражение сердца регистрируется у большинства больных. У новорожденных первые признаки заболевания могут проявляться кардиомегалией с застойной сердечной недостаточностью. Имеются сообщения о развитии обструктивной (септальной) гипертрофической кардиомиопатии, приводящей к внезапной смерти ребенка. У детей более старшего возраста формируется поражение аортального и митрального клапанов.

Болезни свойственно прогрессивное течение.

Таблица 3. Ферментозамещающая и энзимредуцирующая терапия наследственных лизосомных болезней накопления

Нозологическая форма	Дефицитный фермент / белок	Лекарственный препарат		Дозировка
		торговое название	МНН	
Мукополисахаридозы (МПС)				
МПС, тип I (синдром Гурлер)	α-Идуронидаза	Альдуразим	Ларонидаза	100 ЕД/кг, в/в, еженедельно
МПС, тип II (синдром Хантера)	Идуронат-сульфатаза	Элапраза	Идурсульфаз	0,5 мг/кг, в/в, еженедельно
МПС, тип VI (синдром Марото—Лами)	Арилсульфатаза В	Наглазим	Галсульфаз	1 мг/кг, в/в, еженедельно
МПС, тип IV (синдром Моркио)	Галактозо-6-фосфатаза	Проводятся клинические испытания		
МПС, тип VII (болезнь Слая)	β-Глюкоронидаза	То же		
Сфинголипидозы				
Болезнь Гоше тип I	β-Глюкоцереброзидаза	Церезим ВПРИВ (VPRIV)	Имиглюцераза Велоглюцераза-альфа	30 ЕД/кг, в/в, 1 раз в 2 нед 60 ЕД/кг, в/в, 1 раз в 2 нед
		Завеска	Миглустат	При легких и среднетяжелых формах: взрослые и дети старше 12 лет — 200 мг 3 раза в день; дети до 12 лет — дозируется на поверхность тела ребенка (по инструкции)
Болезнь Фабри	α-Галактозидаза	Реплагал Фабразим	Агалсидаза-альфа Агалсидаза-бета	0,2 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед 1 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед
Болезнь Ниманна—Пика, тип С	Лизосомальный транспортный белок	Завеска	Миглустат	Взрослые и дети старше 12 лет — 200 мг 3 раза в день; дети до 12 лет — дозируется на поверхность тела ребенка (по инструкции)
Гликогенозы и гликопротеинозы				
Болезнь Помпе (болезнь накопления гликогена, тип II)	α-Глюкозидаза (кислая мальтаза)	Майозайм	Алглюкозидаза альфа	20 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед

Примечание. МНН — международное непатентованное название; в/в — внутривенно.

Обычно дети погибают в начале первого десятилетия жизни от заболеваний бронхолегочной системы.

Диагностика и дифференциальная диагностика базируются на обнаружении в сыворотке крови, моче и цереброспинальной жидкости больных резкого повышения (в сотни раз по сравнению с нормой) уровня ряда лизосомных гидролаз (в частности, β -N-ацетилгексозаминидазы и арилсульфатазы А). По рентгенологическим данным выявляют признаки множественного дизостоза, а при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностируют лейкомаляцию, атрофию лобных долей, вентрикуломегалию. Эхокардиография регистрирует симметричную гипертрофию левого желудочка.

Сфинголипидозы

В изучении ряда сфинголипидозов достигнут большой успех, связанный с разработкой и внедрением в практику методов лечения болезни Гоше тип I (генно-инженерные препараты для парентерального введения — церезим, ВПРИВ), болезни Фабри (реплагал, фибразим), болезни Ниманна—Пика тип C (миглустат), болезни Помпе (майозайм). Лечение проводится пожизненно. Препараты и их суточные дозировки указаны в табл. 3.

Среди сфинголипидозов особое место занимает болезнь Ниманна—Пика тип C, для лечения которой разработана энзимредуцирующая терапия с использованием миглустата. Метод базируется на способности миглустата подавлять активность энзимов первого этапа синтеза промежуточных токсичных продуктов, что приводит к положительным сдвигам, главным образом со стороны ЦНС. Углубленные исследования указанного метода лечения продолжают.

Лечение лизосомных болезней накопления

До недавнего времени лечение больных с лизосомными болезнями накопления носило симптоматический характер. В настоящее время ситуация коренным образом изменилась: увеличивается число разработанных и внедренных в практику различных подходов к терапии этих заболеваний. Можно выделить следующие виды терапевтической коррекции основных метаболических расстройств у детей с лизосомными болезнями накопления: ферментозаместительная терапия; терапия с ограничением синтеза субстратов (ферментредуцирующая терапия); фармакологическая шаперонотерапия; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [8]. Разрабатываются подходы к генной терапии [9].

Ведущее место в лечении занимает ферментозаместительная терапия. Количество создаваемых с помощью методов генной инженерии лекарственных препаратов стремительно возрастает. Основные препараты, зарегистрированные для применения в России, представлены в табл. 3. Под влиянием ферментозаместительной терапии отмечается улучшение

функций большинства органов и систем, морфофункциональные и анатомические изменения которых служат основной причиной заболевания и летальных исходов. Ряд препаратов находится в стадии клинических испытаний, ожидается их поступление на рынок в ближайшие годы (для лечения мукополисахаридозов IV и VII типов, болезни Данон, ряда сфинголипидозов и др.).

Основной недостаток выпускаемых препаратов заключается в том, что они не проходят через гематоэнцефалический барьер. Поэтому разрабатываются способы проникновения через гематоэнцефалический барьер: химическое присоединение остатков маннозы к лекарственному веществу, что позволяет преодолеть маннозосодержащие рецепторы гематоэнцефалического барьера; чрескраниальное введение ферментов (подкожная установка энзимнакопительных помп и др.). Эти подходы оказались успешными в экспериментальных условиях и в ряде нескольких клинических испытаний (транскраниальное введение энзимов у больных с мукополисахаридозами) [8].

Терапия с ограничением синтеза субстратов, или ферментредуцирующая терапия при ряде лизосомных болезней накопления имеет целью ограничить синтез исходных метаболитов (которые служат источником токсичных соединений) путем подавления ферментов, участвующих в их синтезе. Снижение синтеза промежуточных токсичных метаболитов дает благоприятный клинический эффект, и использование разработанных лекарственных средств оказалось успешным при лечении больных с болезнью Ниманна—Пика, тип C (как основное средство) и легких и среднетяжелых форм болезни Гоше (как дополнительное средство). Используемые препараты указаны в табл. 3. Они зарегистрированы на территории Российской Федерации и успешно применяются в педиатрической практике.

Фармакологическая шаперонотерапия находится на стадии накопления клинического материала. Ее применение базируется на свойстве отдельных соединений (в том числе малых молекул) оказывать стабилизирующее действие на остаточную активность ферментов, дефицит которых, как правило, обусловлен мутациями генов. Это класс веществ с молекулярной массой от нескольких сотен до нескольких тысяч дальтон. Малые молекулы обычно синтезируют химики-органики или их извлекают из природных смесей. В тех ситуациях, когда активность фермента полностью не утрачена, использование малых молекул (шаперонов) дает возможность усилить функцию мутантного белка, поддерживать активность дефицитного фермента на низком, но вполне достаточном уровне, чтобы метаболизировать токсичные продукты. В экспериментальных условиях показано, что такими свойствами обладает галактоза (в больших

дозах), ряд лекарственных соединений (витамины, пептидные гормоны, кофакторы и др.).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток также может давать положительный эффект в лечении ряда лизосомных болезней накопления. Однако необходимым условием успешности данного вида лечения является ранняя диагностика заболевания (примерно до двухлетнего возраста), пока не развились грубые морфологические изменения головного мозга. В этих ситуациях важнейшее значение приобретает ранняя диагностика (с использованием МРТ головного мозга и др.) структурных отклонений белого и серого веществ головного мозга и выбор соответствующего донора. Подобная тактика лечения дает положительный эффект при мукополисахаридозе типа I, болезни Краббе, метакроматической лейкодистрофии, болезни Ниманна—Пика, тип В и др. Основная задача врача при этих заболеваниях — ранняя (до двухлетнего возраста) диагностика (с использованием энзимологии и ДНК-диагностики) до развития тяжелых изменений со стороны вещества мозга.

Профилактика

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые за последние годы в лечении лизосомных болезней накопления, патогенетическая терапия охватывает малую долю указанной патологии. В связи с этим важнейшее значение имеет предупреждение случаев заболевания в семье и обществе. Подавляющее большинство лизосомных болезней накопления имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, поэтому повторный риск возникновения заболевания в семье довольно велик (25%). С целью выявления заболевания на ранних сроках беременности проводится пренатальная диагностика с использованием в качестве материала амниотической жидкости, биоптатов хориона (определение активности соответствующих ферментов) и ДНК-диагностика. Оснащение медико-генетических консультаций современной аналитической биохимической аппаратурой и подготовленными кадрами позволит проводить массовое обследование новорожденных на ряд лизосомных болезней накопления и селективный скрининг на многие формы заболеваний и обеспечивать ранний и точный диагноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
2. Saudubray J.M., Ogier de Baulny H., Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. In: J. Fernandes, J.M. Saudubray, G. Van den Bergue (eds.). Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 3th edition. Berlin: Springer—Verlag 2000; 3—41.
3. Tomatsu S., Fujii T., Fukushi M. et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. Mol Gene Metab 2013; 110: 1—2: 42—53.
4. Новиков П.В., Семьякина А.Н. Лизосомные болезни накопления. В кн.: Основы внутренней медицины. Под ред. В.С. Моисеева. М: ГЭОТАР-Медиа 2014; 780—792. (Novikov P.V., Semyachkina A.N. Lysosomal diseases. In: Internal medicine basis. V.S. Moiseev (ed.). Moscow: GEOTAR-Media 2014; 780—792.)
5. Wraith J.E. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. Arch Dis Child 1995; 72: 263—267.
6. www.orpha.net
7. Воскобоева Е.Ю. Характеристика мутантных аллелей при наследственных мукополисахаридозах. Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики наследственных заболеваний у детей. Тезисы докладов. М 1998; 14—15. (Voskoboeva E.YU. Characteristics of mutant alleles in mucopolysaccharidoses. Current problems of diagnostics. treatment and prophylaxis of inborn errors of metabolism in children. Moscow 1998; 14—15.)
8. Muenzer J., Beck M., Eng C.M. et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Pediatrics 2009; 124: e1228—e1239.
9. Ellinwood N.M., Vite C.H., Haskins M.E. Gene therapy for lysosomal storage diseases: the lessons and promise of animal models. J Gene Med 2004; 6: 481—506.

Поступила 12.03.14

Патогенетические механизмы развития идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями

В.А. Обухова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Pathogenetic mechanisms of idiopathic minimal-change nephrotic syndrome

V.A. Obukhova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены данные литературы о патогенетических механизмах развития нефротического синдрома с минимальными изменениями, а также описаны клинические и гистологические признаки, особенности течения и принципы лечения.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, патогенетические механизмы.

The paper presents the data available in the literature on the pathogenetic mechanisms of minimal-change nephrotic syndrome and also describes its clinical and histological signs, course, and treatment principles.

Key words: children, nephrotic syndrome, pathogenic mechanisms.

Идиопатический нефротический синдром с минимальными изменениями относится к редким заболеваниям и занимает основное место в структуре нефротического синдрома у детей, составляя 80—90% случаев среди детей в возрасте до 10 лет [1, 2]. Нефротический синдром характеризуется развитием протеинурии более 3,0 г/сут (>50 мг/кг в сутки или >40 мг/м²/ч), снижением уровня альбумина крови менее 25 г/л, гиперлипидемией и развитием отеков [3].

По данным эпидемиологических исследований, ежегодная заболеваемость нефротическим синдромом составляет 2—7 случаев на 100 000 детей, распространенность — 16 на 100 000 детей [4]. Его частота зависит от возраста ребенка, этнической принадлежности, пола и социального уровня. У афроамериканцев нефротический синдром встречается реже, чем у европейского и азиатского населения, однако имеет более неблагоприятный прогноз в связи с высокой частотой стероидрезистентных форм. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек [5].

Морфологической основой идиопатического нефротического синдрома у детей являются минимальные изменения, которые встречаются у 85% пациентов [6], в остальных случаях выявляется фокально-сегментарный гломерулосклероз и мезангиопролиферативные изменения, редко

мембранопротеративные изменения и мембранозная нефропатия. Минимальные изменения при идиопатическом нефротическом синдроме характеризуются нарушением структуры подоцитов, выявляемым при электронной микроскопии биоптата почки. При световой микроскопии размеры и структуры гломерул сохранены, может наблюдаться незначительное увеличение мезангиальной матрицы и умеренная пролиферация мезангиоцитов, очаговые изменения канальцев, отек и вакуолизация эпителиальных клеток (см. рисунок).

Всем детям с нефротическим синдромом, согласно рекомендациям ISKDC/APN, показано назначение глюкокортикостероидов в дозе 60 мг/м² в сутки или 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут) в течение 6 нед, а затем через день в дозе 40 мг/м² или 1,5 мг/кг однократно или дробно в первой половине дня (максимум 40 мг/48 ч) в течение 4—6 нед с постепенным снижением дозы по 5 мг 1 раз в неделю до полной отмены [7]. Эффективность терапии глюкокортикостероидами оценивается по уровню протеинурии. В зависимости от эффекта терапии выделяют стероидчувствительный и стероидрезистентный нефротический синдром (см. таблицу).

У 80—95% детей с идиопатическим нефротическим синдромом развивается полная ремиссия, из них у 30% рецидивы заболевания не возникают, у 10—20% детей имеют место редкие рецидивы, у остальных — частые рецидивы или развивается стероидзависимость. При рецидивах нефротического синдрома большинство детей сохраняют стероидчувствительность, имеют благоприятный прогноз и стабильные почечные функции.

© В.А. Обухова, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:10–15

Адрес для корреспонденции: Обухова Варвара Александровна — н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

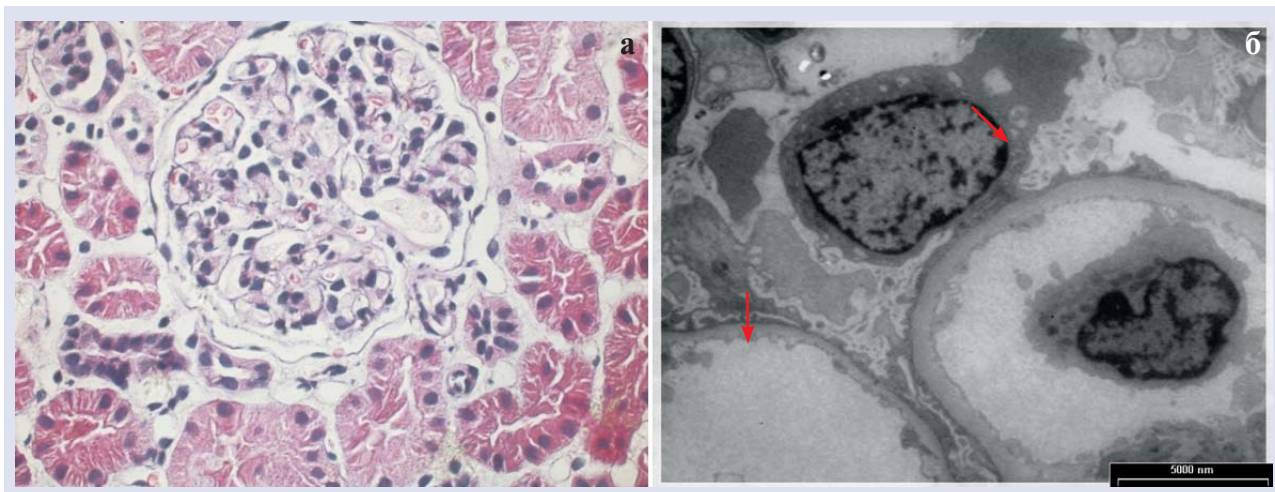


Рисунок. Гистологическая картина минимальных изменений при нефротическом синдроме.

а — нормальный клубочек при световой микроскопии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$; б — диффузное распластывание (слияние) малых отростков подоцитов при электронной микроскопии. $\times 1800$. Материал предоставлен зав. отделом экспериментальной патоморфологии и электронной микроскопии патологоанатомического бюро Ростовской области канд. биол. наук П.Е. Повилайтите.

Длительная кортикостероидная терапия приводит к развитию серьезных осложнений (задержка роста, остеопороз, катаракта, гипогонадизм, поражение желудочно-кишечного тракта, диабет и др.), поэтому детям с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом назначаются иммуносупрессивные препараты для индукции длительной ремиссии (алкилирующие агенты, циклоспорин, микофенолата мофетил, ритуксимаб).

Механизмы, лежащие в основе развития идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями, изучаются до настоящего

времени и окончательно неясны. Однако исследования последних лет существенно изменили понимание патогенетических механизмов развития нефротического синдрома у детей. Определяющую роль в развитии нефротического синдрома играют подоциты. Актиновый цитоскелет подоцитов является важной структурой почечного фильтра, препятствующего проникновению белков в мочу. Повреждение подоцитов под воздействием различных факторов сопровождается усиленным апоптозом и повышением проницаемости почечного фильтра.

Предложено несколько гипотез развития иди-

Таблица. Термины и определения нефротического синдрома (модификация) [8]

Классификация	Определение
Ремиссия	Отсутствие протеинурии в разовом или суточном анализе мочи, протеин-креатининовый индекс <200 мг/г (<20 мг/ммоль) или $<1+$ по тест-полоскам 3 дня подряд
Частичная ремиссия	Уменьшение протеинурии на 50% или более от исходного уровня, протеин-креатининовый индекс $200\text{--}2000$ мг/г ($20\text{--}200$ мг/ммоль)
Стероидрезистентность	Отсутствию ремиссии после 8 нед терапии кортикостероидами в дозе 2 мг/кг (не более 60 мг/сут)
Обострение	Протеин-креатининовый индекс ≥ 2000 мг/г (≥ 200 мг/ммоль), или ≥ 300 мг/дл или $3+$ по тест-полоскам
Редкие рецидивы	Одно обострение в течение 6 мес от начала заболевания или 1—3 рецидива в течение 12 мес
Частые рецидивы	Два и более рецидива в течение 6 мес от начала заболевания или 4 и более рецидива в течение 12 мес
Стероидзависимость	Два последовательных рецидива на фоне кортикостероидной терапии или через 14 дней после прекращения терапии
Поздняя стероидрезистентность	Стойкая протеинурия в течение 4 нед и более терапии кортикостероидами после 1 или нескольких ремиссий

опатического нефротического синдрома с минимальными изменениями, объединяющих два взаимосвязанных механизма: иммунная дисрегуляция в виде нарушения созревания, дифференцировки и регуляции Т- и В-лимфоцитов и дисфункция подоцитов.

Дисфункция Т-лимфоцитов

Ведущую роль в патогенезе нефротического синдрома с минимальными изменениями до настоящего времени отводят дисфункции Т-лимфоцитов. Еще в 1974 г. R. Shalhoub предположил наличие циркулирующих факторов проницаемости, секретируемых аномальными Т-клетками и приводящих к развитию нефротического синдрома [8]. С тех пор проведено множество исследований, чтобы доказать эту связь.

Наиболее интересным было экспериментальное исследование А. Коуама (1991), в котором показано развитие выраженной протеинурии у крыс при внутривенном введении гибридного клона Т-клеток от пациентов с активным нефротическим синдромом и отсутствие изменений при введении аналогичного клона, полученного от здоровых пациентов. Было предположено, что лимфокины, продуцируемые Т-клетками, являются гломерулярным фактором проницаемости [9]. При дальнейшем поиске факторов, влияющих на проницаемость гломерулярной мембраны, выявлена экспрессия различных цитокинов в активную фазу нефротического синдрома.

Одним из провоспалительных цитокинов, который синтезируется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками и может быть вовлечен в патогенез идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями, является интерлейкин-8. Он может оказывать независимое воздействие на клубочковую проницаемость, что установлено в эксперименте. Длительное введение интерлейкина-8 в левую почечную артерию крыс привело к увеличению экскреции альбумина с мочой, что связано с повышением катаболизма гепарансульфата клубочковой базальной мембраны и снижением ее отрицательного заряда [10]. Тем не менее степень протеинурии, наблюдавшаяся у крыс, была меньше нефротического уровня.

В норме экспрессия и высвобождение цитокинов Т-клетками — кратковременный процесс, который регулируется Т-супрессорами (Т-регуляторными клетками); их основная роль — контролировать длительность иммунного ответа и активацию эффекторных Т-клеток (Т-цитотоксических и Т-хелперов). Для супрессии иммунного ответа Т-регуляторные клетки выделяют различные цитокины, в частности трансформирующий фактор роста- β и интерлейкин-10. Интерлейкин-10 — противовоспалительный цитокин, участвующий в регуляции баланса Т-хелперов 1-го и 2-го типов.

Т-хелперы 1-го типа секретируют интерлейкин-2, γ -интерферон, фактор некроза опухоли- β и участвуют в клеточно-опосредованном воспалении, в то время как Т-хелперы 2-го типа синтезируют противовоспалительные цитокины (интерлейкины-4, 5, 6, 10, 13 и др.), стимулируя гуморальное звено иммунитета — синтез антител IgE, IgA и IgG4. При повышении уровня интерлейкина-10 баланс сдвигается в сторону Т-хелперов 2-го типа. В экспериментальных моделях на животных показано, что у крыс, получавших инъекции интерлейкина-10 за сутки до инициации нефрита, степень протеинурии была ниже на 75% по сравнению с контролем [11]. В исследовании С. Агауа (2009) показан достоверно более низкий уровень интерлейкина-10 в крови у пациентов при обострении нефротического синдрома по сравнению с пациентами, находящимися в ремиссии нефротического синдрома, и группой контроля. Таким образом, снижение функции Т-регуляторных клеток может объяснить персистенцию провоспалительных цитокинов, выявляемых при нефротическом синдроме [12].

Сдвиг иммунной системы в сторону повышения активности Т-клеток 2-го типа приводит как к повышению уровня IgE в крови в активную фазу нефротического синдрома, так и к увеличению содержания IgE в моче вне зависимости от уровня в крови и его снижению при уменьшении активности нефротического синдрома. Имеются данные о повышении уровня общего IgE в сыворотке крови при отсутствии клинических проявлений аллергического заболевания у детей с нефротическим синдромом в период обострения и о нормализации его в период ремиссии [13]. Как показали последние исследования, протеинурия и повышение уровня IgE в сыворотке крови вызваны усилением синтеза интерлейкина-13, что обусловлено индукцией костимулирующей молекулы CD80 (B7-1) на подоцитах. Избыток интерлейкина-13 может приводить к развитию нефротического синдрома с диффузной редукцией подоцитов, определяемой при электронной микроскопии, что продемонстрировано в эксперименте [14].

Важно, что и глюкокортикоиды играют значимую роль в регуляции IgE. Гидрокортизон, например, может индуцировать синтез IgE и интерлейкина-4 в очищенных В-клетках доноров, не имеющих аллергических заболеваний [15–17]. Эти данные могут объяснить высокую частоту повышения уровня сывороточного IgE у детей с нефротическим синдромом в период обострения при отсутствии клинических симптомов IgE-опосредованного заболевания.

Нуклеарный фактор транскрипции каппа

Известно также, что развитие нефротического синдрома у детей часто ассоциируется с респира-

торными вирусными инфекциями. Одним из факторов, контролирующих иммунный ответ при вирусных и бактериальных инфекциях, является нуклеарный фактор транскрипции каппа (NF-κB). Синтез этого фактора активируется через Toll-подобные рецепторы и рецепторы к интерлейкину-1, а также фактор некроза опухоли-α. NF-κB регулирует экспрессию многих провоспалительных генов, кодирующих синтез интерлейкинов-1, 2, 6, 8, фактора некроза опухоли-α и др., повышение которого выявлено при обострении нефротического синдрома [18–20]. При недостаточном синтезе ингибиторов NF-κB происходит нарушение Т-клеточной активации и регуляции апоптоза, а также продукции противовоспалительных цитокинов. Поэтому предположено участие данного фактора в развитии дебюта и обострений нефротического синдрома, которые часто манифестируют на фоне вирусной инфекции [21]. Быстрый эффект глюкокортикоидов при нефротическом синдроме с минимальными изменениями объясняется не только подавлением синтеза провоспалительных цитокинов и снижением активации и пролиферации Т-хелперов 1-го и 2-го типов, но и снижением активности NF-κB, что рассматривается в пользу гипотезы роли Т-клеточной дисфункции и участия NF-κB в патогенезе нефротического синдрома [22].

Дисфункция В-лимфоцитов

Однако не только Т-клетки, но также В-клетки и В-клеточные продукты могут быть вовлечены в патогенез идиопатического нефротического синдрома. Недавние исследования показали важную роль регуляторного белка семейства интерферонов (IFN4) в созревании и дифференцировке В-клеток. Кроме того, он способен подавлять Т-хелперы 2-го типа, повышая активность Т-регуляторных клеток. В то же время дифференцировка и функция Т-регуляторных клеток контролируются транскрипционным фактором FoxP3, при дефиците которого развиваются тяжелые аутоиммунные заболевания, обусловленные неконтролируемым синтезом цитокинов [23]. Нарушение взаимодействия Т- и В-клеток в патогенезе идиопатического нефротического синдрома косвенно подтверждается эффективным использованием микофенолата мофетила и ритуксимаба при лечении часто рецидивирующего и стероидзависимого нефротического синдрома.

Незрелость Т-лимфоцитов

Тимус является основным лимфоидным органом, участвующим в созревании и дифференцировке Т-клеток, а также в создании аутоотолерантности. Генерирование новых Т-клеток тимуса зависит от гемопоэтических стволовых клеток (CD34+). В эксперименте на мышинной модели показана роль незрелых («наивных») Т-клеток в иммунном по-

вреждении подоцитов при идиопатическом нефротическом синдроме. Так, при инъекции стволовых гемопоэтических клеток от больных с активной фазой нефротического синдрома выявлено развитие протеинурии и сглаживание ножек подоцитов. Кроме того, у больных с рецидивом нефротического синдрома выявлено повышение уровня CD34+ в 2 раза по сравнению с таковым у больных в стадии ремиссии нефротического синдрома и группой контроля, а также снижение количества В-клеток и повышение уровня естественных киллеров, что подтверждает роль дисфункции Т-клеток и участия незрелых Т-лимфоцитов в патогенезе нефротического синдрома [24, 25].

Дисфункция подоцитов

В отличие от стероидрезистентного нефротического синдрома, где доказана роль генов, кодирующих синтез структурных белков щелевой мембраны и подоцитарного скелета гломерул, идиопатический нефротический синдром всегда считался иммунным заболеванием из-за эффективности глюкокортикоидной терапии. В последнее время в литературе появились данные о прямом влиянии глюкокортикоидов на подоциты через глюкокортикоидные рецепторы, и показана их роль в стабилизации нитей актина в эксперименте на мышах [26, 27]. Кроме того, доказано прямое действие циклоспорина на актиновый цитоскелет подоцитов вне зависимости от факторов, приводящих к их дезорганизации, путем блокирования дефосфорилирования актинсвязывающего белка синаптоподина. [28]. А также предположено, что протеинурия может быть результатом ферментативной дисфункции подоцитов [29]. Эти данные позволяют предположить, что существуют различные факторы, приводящие к повреждению и/или дисфункции подоцитов, которые недостаточно изучены в настоящее время.

М. Shimada и соавт. (2011) предположили, что идиопатический нефротический синдром может быть следствием «двойного удара»: индукции CD80 (B7-1) рецепторов подоцитов, что приводит к изменению структуры актина, и нарушения Т-регуляторной функции лимфоцитов. Индукция CD80 может быть результатом либо прямого связывания цитокинов с подоцитом, либо активации Toll-подобных рецепторов на подоцитах при вирусном или аллергенном воздействии. В норме экспрессия CD80 временная, и протеинурия может быть минимальна из-за быстрого ответа Т-регуляторных лимфоцитов и обусловлена повышением активности Т-цитотоксических лимфоцитов (CTL4-4), синтезом интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста бета. Таким образом, при идиопатическом нефротическом синдроме существует дефект саморегуляции подоцитов,

что приводит к постоянной экспрессии CD80 и стойкой протеинурии [30].

В последнее время получены новые экспериментальные данные о роли белка семейства гликопротеинов, секретируемого в подоцитах, — ангиопозитинподобного белка-4 (ANGPTL4) в развитии протеинурии. В эксперименте на мышах сверхэкспрессия указанного белка приводит к развитию протеинурии и сглаживанию ножек подоцитов. Открытие роли ANGPTL4 в патогенезе нефротического синдрома объясняет многие классические особенности этого заболевания, в том числе чувствительность к глюкокортикоидам, селективность протеинурии и потерю отрицательного заряда гломерулярной базальной мембраны [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетические механизмы, приводящие к развитию идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями, изучались на протяжении десятилетий. Проведенные исследования показали, что идиопатический нефротиче-

ский синдром представляет собой многофакторное заболевание.

Основные гипотезы развития идиопатического нефротического синдрома, нашедшие подтверждение в экспериментальных исследованиях, предполагают участие в патогенезе заболевания нарушения механизмов созревания, дифференцировки и регуляции лимфоцитов (особенно Т-клеток), а также влияние цитокинов и различных генетически опосредуемых факторов на проницаемость гломерулярной базальной мембраны и изменение цитоскелета подоцитов. Эффективность современных иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоиды, циклоспорин, микофенолата мофетил, ритуксимаб), применяемых при лечении стероидчувствительного нефротического синдрома, также подтверждает предложенные гипотезы. Продолжение изучения физиопатологических механизмов идиопатического нефротического синдрома и их влияния на течение заболевания играет большую роль для создания новых эффективных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lombel R.M., Gipson D.S., Hodson E.M.* Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 415–426.
2. *Ponticelli C., Glasscock R.J.* Treatment of primary glomerulonephritis. Oxford University press 2009: 179–213.
3. *Andersen R.F., Thrane N., Noergaard K. et al.* Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1299–1304.
4. *Niaudet P., Boyer O.* Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical aspects. *Pediatr Nephrol* 2009: 667–702.
5. *McKinney P.A., Feltbower R.G., Brocklebank J.T., Fitzpatrick M.M.* Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1040–1044.
6. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1981; 20: 765–771.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 2: Suppl: 163–171.
8. *Shalhoub R.J.* Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 7: 556–560.
9. *Koyama A., Fujisaki M., Kobayashi M. et al.* A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 2001; 40: 453–460.
10. *Garin E.H., West L., Zheng W.* Interleukin-8 alters glomerular heparan sulfate glycosaminoglycan chain size and charge in rats. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 284–287.
11. *Fouqueray B., Suberville S., Isaka Y. et al.* Reduction of proteinuria in anti-glomerular basement membrane nephritis by interleukin-10 gene transfer. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 9: 2259.
12. *Araya C., Diaz L., Wasserfall C. et al.* T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1691–1698.
13. *Cheung W., Wei C.L., Seah C.C. et al.* Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroidresponsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 627–632.
14. *Lai K.W., Wei C.L., Tan L.K. et al.* Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 5: 1476–1485.
15. *Jabara H.H., Ahern D.J., Vercelli D., Geha R.S.* Hydrocortisone and IL-4 induce IgE isotype switching in human B cells. *J Immunol* 1991; 147: 1557–1560.
16. *Kimata H., Lindley I., Furusho K.* Effect of hydrocortisone on spontaneous IgE and IgG4 production in atopic patients. *J Immunol* 1995; 154: 3557–3566.
17. *Fuke Y., Endo M., Ohsawa I. et al.* Implication of elevated serum IgE levels in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 2002; 91: 769–770.
18. *Lama G., Luongo I., Tirino G. et al.* T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 958–965.
19. *Bustos C., Gonzalez E., Muley R. et al.* Increase of tumour necrosis factor alpha synthesis and gene expression in peripheral blood mononuclear cells of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 799–805.
20. *Lawrence T.* The Nuclear Factor NF- κ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: 6: a001651.
21. *Sahali D., Pawlak A., Le Gouvello S. et al.* Transcriptional and post-transcriptional alterations of IkappaBalpha in active minimal-change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1648–1658.
22. *Stahn C., Löwenberg M., Hommes D. et al.* Molecular

- mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 15: 275 (1–2): 71–78.
23. Zheng Y., Chaudhry A., Kas A. *et al.* Regulatory T-cell suppressor program co-opts transcription factor IRF4 to control T(H)2 responses. *Nature* 2009; 458: 351–356.
24. Sellier-Leclerc A., Duval A., Riveron S. *et al.* A humanized mouse model of idiopathic nephrotic syndrome suggests a pathogenic role for immature cells. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2732–2739.
25. Lapillonne H., Leclerc A., Ulinski T. *et al.* Stem cell mobilization in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediat Nephrol* 2008; 23 :1251–1256.
26. Ransom R.F., Lam N.G., Hallett M.A. *et al.* Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int* 2005; 68: 2473–2483.
27. Schönenberger E., Ehrich J.H., Haller H. *et al.* The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 18–24.
28. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S. *et al.* The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 9: 931–938.
29. Mundel P., Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int* 2010; 77: 571–580.
30. Shimada M., Araya C., Rivard C. *et al.* Minimal change disease: a “two-hit” podocyte immune disorder? *Pediat Nephrol* 2011; 26: 645–649.
31. Clement L.C., Avila-Casado C., Macé C. *et al.* Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011; 17: 117–122.

Поступила 28.04.14

Проблемы дозирования препаратов карнитина в детском возрасте

И.Л. Брин, М.Л. Дунайкин, С.В. Лисицина

Научный центр здоровья детей РАМН, ООО «ПИК-ФАРМА», Москва

Problems in the dosing of carnitine drugs in childhood

I.L. Brin, M.L. Dunaikin, S.V. Lisitsina

Research Center for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, «PIQ-PHARMA», Moscow

Цель обзора — систематизировать данные по использованию препаратов левокарнитина в детском возрасте. Актуальны изучение возрастных особенностей карнитинового обмена в норме и при патологии, дозозависимости эффектов препаратов L-карнитина у детей, режимов их дозирования с учетом стадии патологических процессов и конституционально-индивидуальных характеристик пациента, разработка клинических и лабораторных критериев для назначения и контроля терапии.

Ключевые слова: дети, L-карнитин (левокарнитин), Элькар, индивидуальный режим дозирования препаратов.

The purpose of the review is to systematize data on the use of L-carnitine drugs in childhood. It is relevant to study the age-related carnitine metabolic features in health and disease, the dose-dependent effects of L-carnitine preparations in children, their dosage regimens in terms of the stage of pathological processes and the individual constitutional characteristics of a patient and to develop clinical and laboratory criteria for prescribing and monitoring therapy.

Key words: children, L-carnitine (levocarnitine), Elkar, individual drug-dosage regimen.

В последние десятилетия отмечен большой научный и практический интерес к возможностям метаболической терапии, особенно с использованием природных аналогов биологически активных веществ. Относящиеся к этой группе препараты карнитина востребованы в различных областях медицины, что связано с его участием во всех видах обмена веществ, особенно в энергообеспечении. Разработаны различные фармакологические формы препаратов карнитина — твердые и жидкие для перорального применения, инъекционные, а также в составе смесей для питания (как для вскармливания детей раннего возраста, так и для целей спортивной медицины и здорового образа жизни). Поскольку биологически активным является левовращающий изомер карнитина, который разрешен к применению (в отличие от D-формы), подавляющее большинство выпускаемых препаратов содержит L-карнитин (левокарнитин). На российском рынке представлены препараты левокарнитина различных производителей, однако масштабные исследования его применения в педиатрии проводились с использованием отечественной разработки — лекарственного пре-

парата на основе L-карнитина в виде пероральной формы (20% и 30% водного раствора левокарнитина) — Элькар® (ООО «ПИК-ФАРМА», регистрационный № 000208/01-2001, ЛСР-006143/10) [1–3].

В инструкциях по медицинскому применению препаратов левокарнитина у детей, как правило, указываются средние возрастные разовые и суточные дозировки, для некоторых состояний — продолжительность приема, но очевиден дефицит информации о подборе дозировок в зависимости от этиологии, патогенеза и тяжести заболевания, этапа развития ребенка, его индивидуальных особенностей.

Цель настоящего обзора — систематизировать данные по использованию L-карнитина у детей и обратить внимание на проблемы индивидуального режима дозирования препаратов левокарнитина в детском возрасте.

Известно, что действие L-карнитина имеет дозозависимый характер, связанный с различными механизмами его участия в обменных, иммунных, трофических и других процессах. Так, в ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрирована биологическая активность высоких терапевтических доз L-карнитина, сходная с таковой глюкокортикоидов, что реализуется через активацию карнитином альфа-глюкокортикоидных рецепторов [4]. Этот механизм действия карнитина предполагает системные эффекты и используется с целью иммуномодуляции, стимуляции эритропоэза, подавления воспалительных реакций, в частности у больных, находящихся на гемодиализе [5]. Показано также, что при высоких фи-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4: 16–22

Адрес для корреспонденции: Брин Ирина Леоновна — д.м.н., в.н.с. отделения восстановительного лечения детей с церебральными параличами Научного центра здоровья детей РАМН

Дунайкин Михаил Львович — к.п.н., доц., ст.н.с. того же отделения 119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

Лисицина Светлана Витальевна — консультант ООО «ПИК-ФАРМА» 125047 Москва, Оружейный переулок, д. 25, стр. 1

зических нагрузках L-карнитин в качестве пищевой добавки повышает содержание в плазме крови анаболических гормонов (тестостерона, инсулиноподобного фактора роста и др.) [6]. Таким образом, эти механизмы действия левокарнитина могут обуславливать особые реакции, не всегда предсказуемые в детском возрасте вследствие не только индивидуальных особенностей ребенка, но и в силу онтогенетических закономерностей становления регуляторных процессов различных уровней (рецепторного, нейрогуморального, иммунного).

В педиатрии особенности дозозависимых эффектов левокарнитина практически не изучены. В ряде исследований сообщалось о редких, однако нежелательных его эффектах, таких как диспептические явления (гастралгия, тошнота) [7], учащение энуреза [8], реакции избыточной активации (головная боль, возбуждение, усиление двигательной расторможенности, тиков, нарушений сна и т. п.) [9], купируемых снижением дозы препарата.

Индивидуальный подбор дозировок и длительности курсов лечения L-карнитином предполагает также учет стадии патологического процесса. Так, при исследовании нарушений клеточного энергообмена у детей с гипотрофией, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом показаны различия активности митохондриальных ферментов, содержания гормонов и различных показателей углеводного и белкового обмена в зависимости от стадии и фазы хронического стресса [10]. Очевидно, что режим дозирования препаратов левокарнитина должен быть различным на разных этапах лечения этих расстройств, что пока остаётся нерешенным.

Индивидуальное дозирование препаратов L-карнитина требует учета разных клинических и лабораторных аспектов. В условиях крупных научных учреждений и специализированных клиник возможны глубокие биохимические и цитохимические исследования с определением состояния карнитинового обмена, показателей активности митохондриальных ферментов и других сопряженных процессов, на основании чего подбираются курсы энерготропной терапии [11, 12]. Однако препараты левокарнитина широко используются педиатрами поликлиник и ста-

ционаров без специальной лабораторной диагностики, что обуславливает разработку клинических критериев для их адекватного назначения.

Исследования и клиническая практика внесли уточнения в рекомендации по режиму дозирования препаратов L-карнитина у детей в составе комплексной терапии различных состояний при разных нозологических формах (табл. 1, 2). Из представленных данных следует, что при тяжелой органной патологии, выраженных метаболических нарушениях (особенно с клиническими и лабораторными подтверждениями митохондриальной недостаточности), интенсивных нагрузках (умственных и физических), особых состояниях (оперативные вмешательства и период восстановления после них, гемодиализ), приеме токсичных лекарств (вальпроатов при лечении эпилепсий, нейролептиков при аутизме) назначают высокие дозы препаратов левокарнитина. В этих случаях эффекты L-карнитина связаны с его энерготропным действием, усилением анаболических процессов, а также участием в детоксикации ряда продуктов обмена. В профилактике заболеваний, при компенсации патологических процессов, для поддержания развития в кризисные периоды используют, как правило, малые и средние дозы левокарнитина. В ряде работ рекомендовано учитывать суточные биоритмы: для активации метаболических процессов и проявления энерготропного действия карнитина его назначают в первой половине дня, для усиления трофотропных процессов — вечером [9, 55].

Очевидно, что дозирование препаратов должно различаться у детей с разными конституциональными типами. На современном этапе медицины стало возможным соотносить морфофункциональные особенности с молекулярно-биохимическими процессами. Так, А. Gardner (2012) предложила рассматривать предрасположенность к психическим заболеваниям в связи с соматотипами, для каждого из которых характерны особенности метаболизма и функционирования митохондрий [56]. В наших исследованиях показана специфика вегетативных реакций и проявлений, в том числе обменных нарушений, у детей с последствиями перинатальных поражений нервной системы различной тяжести и исходами (в структуре

Таблица 1. Градации дозировок левокарнитина в возрастных группах при пероральном применении [9]

Возраст детей	Доза L-карнитина, мг в сутки		
	минимальная	средняя	высокая
1—6 мес	75	100	150
6—12 мес	75	150	225
1—3 года	100	200	300
3—7 лет	300	500	1000
7—10 лет	500	1000	1500
Старше 10 лет	1000	1500	2000

Таблица 2. Рекомендации по дозированию L-карнитина в педиатрии при пероральном приеме препаратов

Область применения, показания	Режим дозирования
Неонатология	
Гипотрофия и задержка внутриутробного развития у доношенных новорожденных	100 мг/кг в сутки 3—4 нед [13]
Недоношенные дети, в том числе с экстремально малой массой тела	50 мг/кг в сутки в два приема с 7—10-го дня 2—3 нед [14] 20—30 мг/кг в сутки на этапе выхаживания [15]
Недоношенные дети с задержкой внутриутробного развития	100 мг/кг в сутки 1 мес со второго месяца жизни [16]
Постгипоксическая кардиопатия новорожденных	50—75 мг/кг в сутки в два приема 2 мес [17]
Деадаптация сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных	60—150 мг/сут 2—4 нед [18] 50 мг/кг в сутки в течение 21 дня [19]
Недоношенные с респираторным дистресс-синдромом	100 мг/кг 25 дней [20]
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС и кардиопатия	100 мг/кг в сутки 2—4 нед [21]
Гипоксическая ишемия миокарда у новорожденных	100 мг/кг в сутки 2—4 нед [22]
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС II и III степени	75—100 мг/кг в два приема не менее 1 мес [23, 24] 50 мг/кг в сутки 1 мес в квартал в течение 2 лет [25]
Гипербилирубинемия новорожденных	60—150 мг/сут в два приема 2—4 нед [26]
Наследственная патология	
Митохондриальные синдромы, нарушения окисления жирных кислот, синдром Ретта	20—30 мг/кг в сутки длительно [7, 27, 28]
Митохондриальные энцефаломиопатии	50—75 мг/кг в сутки длительно [28]
Изовалериановая ацидемия	50 мг/кг в сутки длительно [29]
Органические ацидемии	100—150 мг/кг в сутки (в период метаболического криза парентеральное введение более высоких доз), при метаболической компенсации 40—50 мг/кг в сутки [30]
Заболевания соединительной ткани (синдромы Элерса—Данлоса и Марфана)	15—20 мг/кг в сутки 3 мес не менее трех курсов в год [31]
Наследственные синдромы низкого роста неэндокринного генеза (синдромы Нунан, Аарскога, Шерешевского—Тернера, Сильвера—Рассела, Рубинштейна—Тейби и др., остеохондродисплазии)	20 мг/кг в сутки (не более 600 мг): двухмесячные курсы с перерывом по 2 мес [32]
Поражения нервной системы	
Перинатальная энцефалопатия у детей первого года жизни:	
до 6 мес жизни	До 150 мг/сут не менее 2 мес [9]
6—12 мес жизни	До 225 мг/сут не менее 3 мес [9]
Минимальные мозговые дисфункции, пограничные нервно-психические расстройства, аутистический синдром, детские церебральные параличи и органические поражения ЦНС вследствие травм, инфекций и пороков развития	Минимальные возрастные дозы — при функциональных нарушениях, расторможенности и повышенной возбудимости; средние и высокие дозы — при органических поражениях нервной системы, выраженной истощаемости психических процессов; продолжительность курсов индивидуальна [9]
Нарушения развития у детей 1—2 лет жизни, родившихся недоношенными с массой тела менее 1500 г	50—100 мг/кг в сутки 1 мес (с постепенным повышением дозировки) [33]
Нарушения речи, психического развития и поведения у детей	50—100 мг/кг в сутки 2—3 мес [34]
Эпилепсии (разные формы)	20—30 мг/кг в сутки минимум 3 нед [35]; высокие дозы на фоне приема противоэпилептических препаратов [9]
Аутизм	2—3 г 3 раза в сутки 2-месячными курсами (на фоне приема нейрорептиков) [36]
Синдром циклической рвоты	2 г 2 раза в день с индивидуальной продолжительностью приема (до 2 лет) [37]
Нервно-мышечные заболевания (структурные миопатии и мышечные дистрофии)	20—30 мг/кг в сутки 2-месячными курсами с перерывами по 2 мес [38]
Расстройства вегетативной регуляции	Минимальные возрастные дозы с постепенным повышением до средних при дефиците трофотропных процессов, высокие и средние дозы с целью активации эрготропных процессов [39]

Таблица 2. Рекомендации по дозированию L-карнитина в педиатрии при пероральном приеме препаратов (продолжение)

Область применения, показания	Режим дозирования
Патология сердечно-сосудистой системы Идиопатические и митохондриальные кардиомиопатии, нарушения сердечного ритма Миокардиодистрофия Инфекционные поражения миокарда Экстрасистолия	50—100 мг/кг в сутки (не более 3 г/сут) 6 мес [40] 50 мг/кг в сутки [41] 30 мг/кг в сутки [42] 30 мг/кг в сутки [43]
Патология эндокринной системы Сахарный диабет I типа с признаками дистрофии миокарда Цереброэндокринный синдром, в том числе с ожирением Гипоталамический синдром пубертатного периода у девушек-подростков с нарушением менструального цикла Метаболический синдром с ожирением	30 мг/кг в сутки не менее 1 мес [44] 1000—2000 мг/сут в зависимости от возраста курсом 2—3 мес [9] До 2000 мг/сут 4—6 мес [9] 500 мг/сут у детей 12—16 лет 1 мес [45]
Патология почек и мочевой системы Гиперактивный мочевой пузырь Тубулоинтерстициальные нефриты Рефлюкс-нефропатия	30—50 мг/кг в сутки не менее 1 мес [8] 20—30 мг/кг не менее 2 нед [46] 200 мг/сут детям до 3 лет 3—4 мес [47]
Хронические бронхолегочные заболевания	50 мг/кг в сутки 1 мес [48]
Часто болеющие дети Хронический тонзиллит	Возрастные дозы в течение 2—3 мес [49] 300 мг/сут у детей 1—6 лет, 600 мг/сут у детей 6—12 лет 2 мес [50]
Аллергические заболевания Атопический дерматит Бронхиальная астма	Возрастные дозы в течение 2—3 мес [49] Возрастные дозировки 2 мес [51]
Оперативные вмешательства (подготовительный и послеоперационный периоды)	Максимальные возрастные дозы [9]
Профилактическая медицина и спорт	Небольшие и средние дозы — при длительных повышенных нагрузках, максимальные возрастные дозы — при интенсивных нагрузках и стрессовых ситуациях [9]; 30—75 мг/кг в сутки в течение 1,5 мес у подростков—спортсменов [52, 53]; 500 мг/сут 1 мес для адаптации подростков к стрессовым нагрузкам [54]

нейропсихологических синдромов с преимущественной дисфункцией правого или левого полушария мозга) [57, 58]. Очерченная клиническая симптоматика этих синдромов (неврологические, поведенческие, эмоциональные проявления, характер вегетативных дисфункций) может в определенной степени ориентировать клиницистов в назначении препаратов карнитина у детей: акцентировать его энерготропно-метаболическое или нейромодулирующее действие [9]. Исходя из нашего опыта, детям с преимущественной дисфункцией левого полушария мозга целесообразно начинать терапию препаратами L-карнитина с минимальных возрастных доз в течение 2—3 нед, после чего среднетерапевтические дозы могут использоваться непрерывно до 3—6 мес. Детям с дисфункцией правого полушария в начале лечения показаны высокие дозы левокарнитина в течение 2—3 нед, затем минимальные дозировки прерывистыми курсами по 3 нед

с 3-недельными перерывами между ними. Продолжительность лечения препаратами карнитина (как монотерапия, так и в составе комплексной терапии) также индивидуальна (от 3 мес до нескольких лет в зависимости от состояния пациента) [39].

Таким образом, в настоящее время накоплен большой клинический опыт по применению препаратов левокарнитина (элькара) в педиатрии, разработаны рекомендации по его дозированию при различной патологии и состояниях. Актуальными проблемами остаются изучение возрастных особенностей карнитинового обмена в норме и при патологии, дозозависимости эффектов препаратов L-карнитина в детском возрасте, режимов их индивидуального дозирования, учитывающих стадию патологических процессов и конституционально-индивидуальные характеристики пациента, разработка клинических и лабораторных критериев для назначения и контроля терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брин И.Л. Элькар (20% раствор L-карнитина) в педиатрии. Научный обзор. М: НЦЗД РАМН 2005; 36. (Brin I.L. Elkar (20% L-carnitine solution) in pediatrics. Scientific review. Moscow: NTSZD RAMN 2005; 36.)
2. Брин И.Л. Элькар в педиатрической практике (обзор литературы). Педиатрия 2006; 3: 51—55. (Brin I.L. Elkar in pediatrics (review). *Pediatrriya* 2006; 3: 51—55.)
3. Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей. Под ред. А.Д. Царегородцева, Е.А. Николаевой, В.С. Сухорукова. М: Медпрактика-М 2006; 88. (Correction of metabolic disturbances at various pathological states in children. A.D. Tsaregorodtsev, E.A. Nikolaeva, V.S. Sukhorukov (eds). Moscow: Medpraktika-M 2006; 88.)
4. Alesci S., De Martino M.U., Kino T., Ilias I. L-Carnitine is a modulator of the glucocorticoid receptor alpha. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024: 147—152.
5. Pertosa G., Grandaliano G., Simone S. et al. Inflammation and carnitine in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15: 1: 8—12.
6. Kraemer W.J., Volek J.S., French D.N. et al. The effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on hormonal responses to resistance exercise and recovery. *J Strength Cond Res* 2003; 17: 3: 455—462.
7. Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Воздвиженская Е.С. и др. Коррекция недостаточности карнитина у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ. *Педиатр фармакол* 2003; 4: 24—27. (Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Vozdvizhenskaya E.S. et al. Correction of carnitine insufficiency in children with inborn errors of metabolism. *Pediatr farmakol* 2003; 4: 24—27.)
8. Белоусова И.С., Вишневский Е.Л., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И. Обоснование и эффективность применения L-карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем. *Рос вестн перинатол и педиат* 2004; 1: 51—55. (Belousova I.S., Vishnevskij E.L., Sukhorukov V.S., Shabel'nikova E.I. Justification and efficiency of a L-carnitine in treatment of children with a hyperactive bladder. *Ros vestn perinatol i pediat* 2004; 1: 51—55.)
9. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга. *Вопр соврем педиат* 2005; 1: 32—39. (Brin I.L., Dunajkin M.L., Shejnkman O.G. Elkar in complex therapy of impairments of nervous and mental development of children with consequences of perinatal cerebral affections. *Vopr sovrem pediat* 2005; 1: 32—39.)
10. Неудакхин Е.В., Морено И.Г., Гурьева Е.Н., Иванова С.В. Характер нарушений энергообмена клетки при хроническом стрессе у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4: 2: 112—118. (Neudakhin E.V., Moreno I.G., Gur'eva E.N., Ivanova S.V. Characteristics of energometabolic cells disturbances at a chronic stress in children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 2: 112—118.)
11. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина: проблемы и задачи. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 2: 4—13. (Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S. Mitochondrial medicine: problems and tasks. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 2: 4—13.)
12. Николаева Е.А., Козина А.А., Леонтьева И.В. и др. Системное митохондриальное заболевание: проблема дифференциальной диагностики и лечения. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 2: 36—43. (Nikolaeva E.A., Kozina A.A., Leont'eva I.V. et al. System mitochondrial disease: differential diagnosis and treatment problems. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 2: 36—43.)
13. Заячникова Т.Е., Ледяев М.Я., Петренко В.П. Препарат элькар в комплексном лечении новорожденных с малой массой тела при рождении. *Мат. конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»*. М 2002; 175—176. (Zayachnikova T.E., Ledyayev M.Ya., Petrenko V.P. Elkar in complex therapy of newborns with small body weight at the birth. Congress «Modern technologies in pediatrics and children's surgery». Moscow 2002; 175—176.)
14. Горячкина Л.А., Суранова Т.А., Султанова Г.Ф. Элькар в выхаживании недоношенных детей. *XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. М 2004; 650. (Goryachkina L.A., Suranova T.A., Sultanova G.F. Elkar in nursing of prematurely born children. XI Russian national congress "Person and medicine". Moscow 2004; 650.)
15. Воробьева О.В., Мухина Н.И., Василенко Б.А. и др. Опыт использования карнитина у недоношенных новорожденных. *Вопр соврем педиат* 2011; 6: 72—74. (Vorob'eva O.V., Mukhina N.I., Vasilenko B.A. et al. Experience of use of a carnitine at prematurely born newborns. *Vopr sovrem pediat* 2011; 6: 72—74.)
16. Чугунова О.Л., Думова С.В., Фоктова А.С., Антипова Ю.Е. Корреляция динамики массы тела и активности митохондриальных ферментов у недоношенных детей различного гестационного возраста. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 2: 14—18. (Chugunova O.L., Dumova S.V., Foktova A.S., Antipova Yu.E. Correlation of dynamics of body weight and activity of mitochondrial enzymes at prematurely born children of various gestational age. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 2: 14—18.)
17. Баженова Л.К., Букейр А., Нароган М.В. Лечение постгипоксической кардиопатии у новорожденных на втором этапе выхаживания. *Педиатр фармакол* 2003; 3: 57—59. (Bazhenova L.K., Bukejr A., Narogan M.V. Treatment of a post-hypoxic cardiopathy at newborns at the second stage of nursing. *Pediatr farmakol* 2003; 3: 57—59.)
18. Савирова Т.Ю., Баранова О.А., Логовинская М.Л., Пупынина Т.И. Опыт применения L-карнитина у недоношенных новорожденных с постгипоксическими нарушениями адаптации сердечно-сосудистой системы. *Мат. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»*. М 2002; 194. (Savirova T.Yu., Baranova O.A., Logovinskaya M.L., Pupylnina T.I. Experience of application of L-carnitine at prematurely born newborns with post-hypoxic disturbances of adaptation of cardiovascular system. Congress «Modern technologies in pediatrics and children's surgery». Moscow 2002; 194.)
19. Пиксайкина О.А., Герасименко А.В., Тумаева Т.С. и др. Опыт метаболической коррекции дисадаптационных изменений сердечно-сосудистой системы у глубоко-недоношенных новорожденных. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 2: 19—25. (Piksajkina O.A., Gerasimenko A.V., Tumaeva T.S. et al. Experience of metabolic correction of cardiovascular disadaptation in deep-prematurely born newborns. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 2: 19—25.)
20. Гармаева В.В. Дефицит карнитина и его коррекция у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. М 2008; 28. (Garmaeva V.V. Carnitine deficiency and its correction in prematurely born children with respiratory a distress syndrome: Avtoref. dis. ... k.m.n. Moscow 2008; 28.)
21. Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е., Леденев Б.Б., Ананьева Я.А. Постгипоксическая кардиопатия у новорожденных: клиническая характеристика и этапная терапия. *Вестн педиатр фармакол и нутрициол* 2004; 2: 15—22. (Ledyayev M.Ya., Zayachnikova T.E., Ledenev B.B., Anan'eva Ya.A. Post-hypoxic cardiopathy in newborns: clinical characteristic and landmark therapy. *Vestn pediatr farmakol i nutritsiol* 2004; 2: 15—22.)
22. Гнусев С.Ф., Шибаев А.Н., Федерякина О.Б., Иванов Д.А. Эффективность применения лекарственного препарата элькар в терапии новорожденных с гипок-

- сической ишемией миокарда. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2005; 4: 11—14. (Gnusaev S.F., Shibaev A.N., Federyakina O.B., Ivanov D.A. Efficiency of use of elkar in therapy of newborns with hypoxemic ischemia of a myocardium. Vestn pediatri farmakol i nutritsiol 2005; 4: 11—14.)
23. Кешишян Е.С., Казанцева Л.З., Николаева Е.А., Тозлиан Е.В. Использование препарата Элькар (L-карнитин) в педиатрии. Terra Medica 2001; 4: 42—43. (Keshishyan E.S., Kazantseva L.Z., Nikolaeva E.A., Tozliyan E.V. Use of Elkar (L-carnitine) in pediatrics. Terra Medica 2001; 4: 42—43.)
 24. Гончарова О.В. Применение препарата элькар у детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы. Рос вест перинатол и педиат 2005; 3: 36—41. (Goncharova O.V. Application of elkar in children with perinatal hypoxemic defeats of the central nervous system. Ros vestn perinatol i pediat 2005; 3: 36—41.)
 25. Громада Н.Е., Ковтун О.П. Иммунные нарушения и биоэнергетическая недостаточность у детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы и их коррекция. Рос вест перинатол и педиат 2007; 1: 26—30. (Gromada N.E., Kovtun O.P. Immune disturbances and bioenergetic insufficiency in children with perinatal hypoxemic defeats of the central nervous system and their correction. Ros vestn perinatol i pediat 2007; 1: 26—30.)
 26. Петров В.И., Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Препарат «Элькар» в комплексной терапии гипербилирубинемии новорожденных. Terra Medica 2002; 3: 43—45. (Petrov V.I., Ledyayev M.Ya., Zayachnikova T.E. The medicine "Elkar" in complex therapy of a hyperbilirubinemia of newborns. Terra Medica 2002; 3: 43—45.)
 27. Харабадзе М.Н., Улас В.Ю., Добрынина Э.В. и др. Фармакологическая коррекция митохондриальных нарушений при синдроме Ретта у детей. Педиатр фармакол 2003; 1: 45—49. (Kharabadze M.N., Ulas V.Yu., Dobrynina E.V. et al. Pharmacological correction of mitochondrial disturbances in children with Rett syndrome. Pediatr farmakol 2003; 1: 45—49.)
 28. Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Воздвиженская Е.С. Недостаточность карнитина и ее коррекция у детей с генетически детерминированной патологией. Рос вест перинатол и педиат 2005; 1: 14—17. (Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Vozdvizhenskaya E.S. Insufficiency of a carnitine and its correction in children with genetically determined pathology. Ros vestn perinatol i pediat 2005; 1: 14—17.)
 29. Николаева Е.А., Денисова С.Н., Семьякина С.В. и др. Диагностика и патогенетическое лечение изовалериановой ацидемии у детей. Вopr детской диетол 2003; 2: 97—100. (Nikolaeva E.A., Denisova S.N., Semyachkina S.V. Diagnostics and pathogenetic treatment of isovaleric acidemia in children. Vopr detskoj dietol 2003; 2: 97—100.)
 30. Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Новиков П.В. Применение Элькара (левокарнитина) при первичной и вторичной митохондриальной недостаточности у детей. Вopr практич педиат 2008; 3: 31—34. (Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Novikov P.V. Elkar's (levocarnitine) application in primary and secondary mitochondrial insufficiency in children. Vopr praktikh pediat 2008; 3: 31—34.)
 31. Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Семьякина С.В. и др. Медикаментозная коррекция нарушений биоэнергетики у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данлоса). Педиатр фармакол 2003; 1: 41—44. (Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Semyachkina S.V. Medicamentous correction of bioenergetics disturbances in patients with monogenic diseases of connecting tissue (Marfan and Elersa-Danlos syndromes). Pediatr farmakol 2003; 1: 41—44.)
 32. Яблонская М.И., Новиков П.В., Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у детей с наследственными неэндо-
кринными синдромами, сопровождающимися задержкой роста. Педиатр фармакол 2003; 3: 44—49. (Yablonskaya M.I., Novikov P.V., Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Medicamentous correction of cellular bio-energetic disturbances in children with hereditary not endocrine syndromes, associated with a growth retardation. Pediatr farmakol 2003; 3: 44—49.)
 33. Алямовская Г.А., Золкина И.В., Кешишян Е.С. Вторичная карнитиновая недостаточность у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г в патогенезе энергетического дефицита на первом-втором году жизни и возможности ее коррекции. Рос вест перинатол и педиат 2012; 4: 2: 126—131. (Alyamovskaya G.A., Zolkina I.V., Keshishyan E.S. Secondary carnitine insufficiency in prematurely born children with body weight at the birth less than 1500 g in pathogenesis of energetic deficiency on first or second years of life and possibility of its correction. Ros vestn perinatol i pediat 2012; 4: 2: 126—131.)
 34. Крапивкин А.И., Сухоруков В.С., Ключников С.О. Митохондриальные нарушения у детей с расстройствами психологического развития и поведения. Рос вест перинатол и педиат 2009; 1: 45—52. (Krapivkin A.I., Sukhorukov V.S., Klyuchnikov S.O. Mitochondrial disturbances in children with disorders of psychological development and behavior. Ros vestn perinatol i pediat 2009; 1: 45—52.)
 35. Пивоварова А.М., Сухоруков В.С., Белоусова Е.Д. и др. Митохондриальные нарушения при эпилепсии у детей. Мат. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2003; 169. (Pivovarova A.M., Sukhorukov V.S., Belousova E.D. et al. Mitochondrial disturbances in children with epilepsy. Congress «Modern technologies in pediatrics and children's surgery». Moscow 2002; 169.)
 36. Крапивкин А.И., Киреева И.П., Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Нарушения тканевого энергообмена у детей с клиническими проявлениями раннего детского аутизма и эффективность энерготропной терапии. Рос вест перинатол и педиат 2012; 4: 2: 80—84. (Krapivkin A.I., Kireeva I.P., Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A. Disturbances of an energetic tissue metabolism in children with clinical manifestations of early children's autism and efficiency of energotropic therapy. Ros vestn perinatol i pediat 2012; 4: 2: 80—84.)
 37. Боулс Р. Эффективность комбинированной терапии с применением коэнзима Q10, L-карнитина и амитриптилина в лечении синдрома циклической рвоты и сопутствующих функциональных расстройств. Рос вест перинатол и педиат 2012; 4: 2: 105—111. (Boles R.G. Efficiency of the combination therapy with co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline in the treatment of cyclic vomiting syndrome and associated functional symptomatology. Ros vestn perinatol i pediat 2012; 4: 2: 105—111.)
 38. Харламов Д.А. Симптомокомплекс «вялый ребенок» — взгляд детского невролога. Практика педиатра 2010; 1: 21—25. (Kharlamov D.A. Symptom complex "floppy baby" — a look of the children's neurologist. Praktika pediatria 2010; 1: 21—25.)
 39. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Лисицина С.В. и др. Способ лечения нарушений нервно-психического развития в детском возрасте. Патент РФ № 2505293. БИ 3/2014. (Brin I.L., Dunaikin M.L., Lisitsina S.V. et al. Method of treatment of disturbances of nervous and mental development in childhood. Patent of Russian Federation № 2505293. BI 3/2014)
 40. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С. и др. Диагностика и лечение митохондриальной дисфункции при кардиомиопатиях у детей. Пособие для врачей. М 2002; 36. (Leont'eva I.V., Belozеров Yu.M., Sukhorukov V.S. Diagnostics and treatment of mitochondrial dysfunction at cardiomyopathies in children. Directory for physicians. Moscow 2002; 36.)
 41. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С., Чечуров В.В., Тутельман К.М. Диагностика и лечение миокардиодистрофии

- у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 4: 2: 85—93. (Leont'eva I.V., Sukhorukov V.S., Chechuro V.V., Tutel'man K.M. Diagnostics and treatment of myocardiodystrophy in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 4: 2: 85—93.)
42. Руженцова Т.А., Горелов А.В., Смирнова Т.В., Счастных Л.А. Диагностика и лечение инфекционных миокардитов у детей. Детская больница 2012; 2: 62—66. (Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V., Smirnova T.V., Schastnykh L.A. Diagnostics and treatment of infectious myocarditis in children. Detskaya bol'nitsa 2012; 2: 62—66.)
 43. Гусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2006; 4: 30—35. (Gnusaev S.F., Belozеров Yu.M., Vinogradov A.F. Clinical value of microanomalies of heart in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2006; 4: 30—35.)
 44. Гусаев С.Ф., Иванов Д.А. Раннее выявление и профилактика осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом. Пособие для врачей. Тверь 2002; 33. (Gnusaev S.F., Ivanov D.A. Early identification and prevention of complications from cardiovascular system in children with diabetes mellitus. Directory for physicians. Tver 2002; 33.)
 45. Бокова Т.А. L-карнитин в комплексной терапии метаболического синдрома у детей. Вopr практич педиат 2010; 4: 100—102. (Bokova T.A. L-carnitine in complex therapy of a metabolic syndrome in children. Vopr praktikh pediatri 2010; 4: 100—102.)
 46. Кудин М.В., Федоров Ю.Н. Применение карнитина в лечении нефропатии у детей из экологически неблагоприятного региона. Мат. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2004; 278—279. (Kudin M.V., Fedorov YU.N. Carnitine application in nephropathy treatment in children from ecologically unsuccessful (adverse) region. Congress «Modern technologies in pediatrics and children's surgery». Moscow 2004; 278—279.)
 47. Чугунова О.Л., Думова С.В., Вербицкий В.И. и др. Современные методы лечения детей первых трех лет жизни с заболеваниями органов мочевой системы. Вест педиат фармакол и нутрициол 2006; 2: 18—23. (Chugunova O.L., Dumova S.V., Verbitskij V.I. et al. Modern methods of treatment of children of the first three years of life with uric system diseases. Vestn pediatri farmakol i nutritsiol 2006; 2: 18—23.)
 48. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М. Эффективность L-карнитина в коррекции эндотелиальной функции у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и нарушением легочной гемодинамики. Вopr практич педиат 2010; 4: 78—81. (Agapitov L.I., Belozеров Yu.M. Efficiency of L-carnitine in correction of endothelial function in children with chronic bronchopulmonary diseases and disturbances of pulmonary hemodynamics. Vopr praktikh pediatri 2010; 4: 78—81.)
 49. Виноградова Т.В., Зиборова Н.В., Пампура А.Н., Клейменова Н.В. Динамика показателей функционального состояния иммунокомпетентных клеток при энерготропной терапии у детей с atopическими заболеваниями. Мат. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2002; 461. (Vinogradova T.V., Ziborova N.V., Pampura A.N., Klejmenova N.V. Dynamics of indicators of a functional condition of immunocompetent cells at energotropic therapy in children with atopical diseases. Congress «Modern technologies in pediatrics and children's surgery». Moscow 2002; 461.)
 50. Белов В.А. Применение препарата элькар при хроническом тонзиллите у детей. Практика педиатра 2009; 5: 42—46. (Belov V.A. Application elkar at chronic tonsillitis in children. Praktika pediatri 2009; 5: 42—46.)
 51. Новик Г.А. Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения. Лечащий врач 2012; 6: 27—34. (Novik G.A. Bronchial asthma of physical tension and methods of its treatment. Lechashhij vrach 2012; 6: 27—34)
 52. Ивянский С.А. Препараты метаболического типа действия в коррекции морфофункциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, вызванных интенсивной физической нагрузкой: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. Саранск 2007; 18. (Ivyanskij S.A. Preparations of metabolic type in correction of morfo-functional disturbances of the cardiovascular system caused by intensive physical activity: Avtoref. dis. ... k.m.n. Saransk 2007; 18.)
 53. Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Ивянский С.А., Феропонтова О.В. Обоснование использования L-карнитина в спортивной медицине. Рос вест перинатол и педиат 2010; 5: 90—97. (Balykova L.A., Soldatov O.M., Ivyanskij S.A., Ferapontova O.V. Justification of use of L-carnitine in sports medicine. Ros vestn perinatol i pediatri 2010; 5: 90—97.)
 54. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков. Вopr соврем педиат 2008; 4: 102—104. (Klyuchnikov S.O., Il'yashenko D.A., Klyuchnikov M.S. Justification of L-carnitine and coenzyme Q10 application in teenagers. Vopr sovrem pediatri 2008; 4: 102—104.)
 55. Неудакхин Е.В., Дьяконова О.В., Румянцев А.Л. Основные эффекты элькара и опыт его применения у детей. Практика педиатра 2007; 5: 22—24. (Neudakhin E.V., D'yakonova O.V., Rumyantsev A.L. Main effects elkar and experience of its application for children. Praktika pediatri 2007; 5: 22—24.)
 56. Гарднер Э. Нарушения психики, митохондриальная дисфункция и соматотипы. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 4: 2: 70—75. (Gardner A. Psychiatric disorders, mitochondrial dysfunction, and somatotypes. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 4: 2: 70—75.)
 57. Дунайкин М.Л. Нейропсихологические синдромы в младенчестве. Журн неврол и психиат 2008; 108: 1: 12—17. (Dunaikin M.L. Neuropsychological syndromes in infancy. Zurn nevrol i psikiat 2008; 108: 1: 12—17.)
 58. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г., Вознякевич С.Д. Способ диагностики врожденных дисфункций полушарий мозга у детей. Патент РФ № 2494680. БИ 28/2013. (Brin I.L., Dunaikin M.L., Shejnkman O.G., Voznyakevich S.D. Method of diagnostics of congenital dysfunctions of the brain hemispheres in children. Patent of Russian Federation № 2494680. BI 28/2013.)

Поступила 20.05.14

Современные методы обследования больных гипертрофической кардиомиопатией

О.С. Грознова, И.В. Леонтьева, А.В. Полякова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Current examination methods in patients with hypertrophic cardiomyopathy

O.S. Groznova, I.V. Leontyeva, A.V. Polyakova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Высокая частота встречаемости гипертрофии миокарда ставит перед практическими врачами задачу дифференциального диагноза и раннего выявления среди пациентов с гипертрофией миокарда больных гипертрофической кардиомиопатией для определения тактики ведения, предотвращения жизнеугрожающих состояний и улучшения прогноза. В статье освещены современные подходы к диагностике гипертрофических кардиомиопатий. представлены молекулярно-генетические исследования; 3D эхокардиография, позволяющая точно измерить объемные показатели камер сердца; спекл-трекинг и оценка деформации левого предсердия и левого желудочка как диагностические и прогностические критерии течения гипертрофической кардиомиопатии; МРТ сердца с определением объемных показателей, массы миокарда и трабекулярности левого желудочка; биохимические маркеры перегрузки предсердий (мозговые натрийуретические пептиды В-типа) и ишемии миокарда (тропонин-Т); а также электрокардиографические методы исследования.

Ключевые слова: дети, гипертрофия миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, диагностика, 3D эхокардиография, спекл-трекинг (speckle tracking), деформация (strain) предсердия и желудочка, диссинхрония (dyssynchrony), МРТ сердца, мозговой натрийуретический пептид, тропонин-Т.

The high incidence of myocardial hypertrophy poses practitioners a problem in the differential diagnosis and early detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy among those with myocardial hypertrophy in order to define treatment policy, to prevent life-threatening conditions, and to improve prognosis. The paper presents current approaches to diagnosing hypertrophic cardiomyopathies and molecular genetic studies; 3D echocardiography that allows the accurate measurement of the volume parameters of cardiac chambers; speckle tracking and assessment of left atrial and left ventricular strain as diagnostic and prognostic criteria for the course of hypertrophic cardiomyopathy; cardiac MRI and determination of the volume parameters, myocardial mass, and trabecular pattern of the left ventricle; biochemical parameters of atrial overload (B-type or brain natriuretic peptides) and myocardial ischemia (troponin T), as well as electrocardiographic studies.

Key words: children, myocardial hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, diagnosis, 3D echocardiography, speckle tracking, atrial and ventricular strain, dyssynchrony, cardiac MRI, brain natriuretic peptides, troponin T.

Гипертрофическая кардиомиопатия является тяжелым инвалидизирующим заболеванием и имеет неблагоприятный для жизни прогноз. Подавляющее большинство гипертрофических кардиомиопатий имеют генетическую этиологию — это самая часто встречающаяся наследственная кардиомиопатия [1]. Развиваясь в детском возрасте, гипертрофическая кардиомиопатия и сопутствующие ей сердечно-сосудистые нарушения длительное время протекают субклинически и часто приводят к летальному исходу у больных в молодом возрасте. Нередко первым и единственным проявлением гипертрофической кардиомиопатии является внезапная сердечная смерть. Согласно Концепции развития здравоохра-

нения Российской Федерации до 2020 г., вторичная профилактика кардиомиопатий как тяжелых неинфекционных заболеваний и их возможно более раннее обнаружение являются одним из приоритетов национальной системы здравоохранения России.

Гипертрофия миокарда — частая патология: ее распространенность составляет 1:500 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 3]. Гипертрофия миокарда наблюдается при гипертрофической кардиомиопатии, когда имеется структурная неполноценность кардиомиоцита вследствие дефицита или полного отсутствия синтеза определенного белка, а также бывает вторичной, т.е. развивающейся на фоне структурно нормального миокарда, например, при артериальной гипертензии или вследствие занятий спортом. Гипертрофическую кардиомиопатию отличает выраженная генетическая и фенотипическая гетерогенность, что создает большие трудности в диагностике и определении тактики ведения больных. Проблема ранней диагностики гипертрофической кардиомиопатии, а также дифференцирования с другими видами гипертрофии миокарда осо-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:23–27

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

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н. проф., зав. тем же отделением
Полякова Анастасия Васильевна — биолог лаборатории молекулярной и биохимической диагностики того же учреждения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

бенно актуальна вследствие высокого риска развития жизнеугрожающих состояний именно у больных гипертрофической кардиомиопатией.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

В качестве современных методов обследования при гипертрофической кардиомиопатии следует отметить молекулярно-генетические исследования, позволяющие определить мутацию гена, ответственного за возникновение заболевания; 3D эхокардиографию, позволяющую точно измерить объемные показатели камер сердца (в случае с гипертрофической кардиомиопатией — объемные показатели левого предсердия как наиболее ранний маркер левожелудочковой дисфункции, а также левого желудочка); спекл-трекинг и оценку деформации левого предсердия и левого желудочка как диагностические и прогностические критерии течения гипертрофической кардиомиопатии; магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с оценкой объемных показателей, массы миокарда и трабекулярности левого желудочка; биохимические маркеры перегрузки предсердий (мозговые натрийуретические пептиды В-типа) и ишемии миокарда (тропонин-Т), а также электрокардиографические методы, для выявления вероятности риска кардиогенных жизнеугрожающих состояний [4].

На данный момент наибольшее количество генетических исследований связывают гипертрофическую кардиомиопатию с мутациями 23 генов, кодирующих саркомерные белки, из них чаще выявляются мутации в 11 генах [5], в том числе генах В-миозина, миозинсвязывающего белка С, сердечного тропонина Т, С и I, α -тропомиозина, легких цепей миозина. Наиболее часто при гипертрофической кардиомиопатии идентифицируют мутации генов *MYBPC3* и *MYH7*, кодирующих миозинсвязывающий белок С и белок тяжелой цепи β -миозина [2], на их долю приходится 20—40 и 20—45% мутаций соответственно [6, 7].

К современным методам обследования больных гипертрофической кардиомиопатией относится, прежде всего, эхокардиографический 3D спекл-трекинг — неинвазивный метод оценки глобальной и региональной систолической и диастолической функции левого желудочка. Метод позволяет оценивать деформацию миокарда без погрешности на угол сечения одновременно в нескольких направлениях (продольно, радиально и деформацию скручивания). Прогностическая значимость исследования деформации миокарда при многих патологических состояниях превышает таковую у тканевого доплера и других эхокардиографических показателей, при этом систолическая дисфункция может быть выявлена до снижения глобальной сократительной способности левого желудочка, т.е. до снижения величины фракции

выброса [8, 9]. Выявление подобной субклинической миокардиальной дисфункции важно для выделения контингента больных с риском развития сердечной недостаточности и кардиогенных жизнеугрожающих состояний. При помощи спекл-трекинга может быть оценена деформация не только левого и правого желудочков сердца, но и предсердий [10]. За последний год возрос интерес именно к выявлению дисфункции левого предсердия как раннего маркера жизнеугрожающих состояний при гипертрофической кардиомиопатии [11].

До появления техники спекл-трекинга единственным методом альтернативного угол-независимого обследования являлась МРТ сердца. До настоящего времени этот метод находит широкое применение как референсный у части кардиологических больных, однако такие недостатки, как высокая стоимость, исключительно комплексная оценка данных и временные затраты на проведение, ограничивают его применение в отличие от эхокардиографического спекл-трекинга. Важным лимитирующим фактором применения МРТ сердца является невозможность проведения исследования при наличии имплантированного электрокардиостимулятора и/или кардиовертера дефибриллятора, который нередко имеется у больных гипертрофической кардиомиопатией [12]. Рентгеноконтрастный препарат гадолиний, используемый при проведении МРТ сердца, именно у больных с гипертрофией миокарда вызывает потенциально жизнеугрожающие сердечно-сосудистые побочные эффекты [13].

Возможность расширения диагностических методов при проведении эхокардиографического спекл-трекинга миокарда объясняется тем, что каждый уникальный естественно-анатомический микроучасток миокарда (спекл) при проведении исследования картируется. Спеклом может быть назван лишь участок, сохраняющий свою анатомическую стабильность на протяжении всего сердечного цикла. Именно поэтому его перемещения могут быть прослежены во времени и трехмерном пространстве как сумма абсолютно независимых алгоритмов. 3D спекл-трекинг имеет значительное преимущество в оценке миокардиальной деформации по сравнению с 2D спекл-трекингом, поскольку сокращения миокарда происходят не только продольно и радиально, но и с наличием скручивающего компонента, который невозможно оценить в 2D режиме. При 3D спекл-трекинге определяется наличие деформации (в том числе посегментарно в левом желудочке), ее качество (направленность), величина и скорость движения тканей (спеклов) в условиях сокращения и ротации левого желудочка [14].

Интерпретация показателей, полученных в результате исследования деформации миокарда, имеет ряд сложностей, которые на настоящий момент

не могут быть устранены даже при использовании современного программного обеспечения [15]. Следует также отметить, что деформация миокарда не является постоянной величиной и меняется при определенных обстоятельствах: так, при субклинической миокардиальной дисфункции показатели деформации бывают нормальными в покое и становятся патологическими при нагрузочных тестах [16]. По своей информативности в выявлении диастолической дисфункции левого желудочка метод 3D спекл-трекинга наиболее достоверно коррелирует с данными зондирования левого желудочка [17].

Спекл-трекинг необходим для идентификации больных с гипертрофией миокарда, имеющих высокий риск развития застойной сердечной недостаточности; для выявления ответа на проводимую терапию; для лучшего понимания патофизиологических процессов в гипертрофированной сердечной мышце. Могут быть оценены субклинические проявления дисфункции (систолической и диастолической) левого и правого желудочков, а также левого предсердия, поскольку гипертрофическая кардиомиопатия является миопатическим процессом, который затрагивает в большинстве случаев миокард не только левого желудочка, но и левого предсердия [18].

У носителей мутаций генов гипертрофической кардиомиопатии задолго до клинических проявлений недостаточности кровообращения может быть выявлена дисфункция миокарда левого предсердия в виде увеличения конечного систолического и диастолического объема и снижения пика продольной систолической деформации левого предсердия. Подобные изменения можно трактовать как вторичные при субклинической диастолической дисфункции левого желудочка, они свидетельствуют о ранних проявлениях миопатического процесса в сердечной мышце [19].

Таким образом, трехмерное спекл-трекинг эхокардиографическое исследование может иметь широкое применение для скрининга больных в семьях с гипертрофической кардиомиопатией и выявления потенциальных носителей мутаций, у которых еще отсутствует клиническая симптоматика гипертрофической кардиомиопатии и еще нет систолической дисфункции миокарда левого желудочка [1]. Кроме того, данное обследование приобретает большую актуальность при скрининге молодых атлетов с целью выявления лиц с потенциальной угрозой развития гипертрофической кардиомиопатии и внезапной сердечной смерти [20].

Подобно трехмерному спекл-трекингу диагностике гипертрофической кардиомиопатии на стадии преклинических симптомов может способствовать оценка трабекулярности миокарда при помощи МРТ сердца. У носителей мутаций генов, кодирующих выработку саркомерных протеинов (не говоря уже

о больных с клинической симптоматикой гипертрофической кардиомиопатии), фрактальный анализ трабекулярности миокарда показывает ее повышение в области верхушки левого желудочка, повышенную толщину межжелудочковой перегородки в систолу, увеличенную фракцию выброса левого желудочка и меньший конечный систолический диаметр левого желудочка по сравнению с контролем [21].

Показатели деформации миокарда при гипертрофической кардиомиопатии зависят, прежде всего, от анатомических характеристик самой гипертрофии (локализация, величина, характер распространения, однородность), а не от генетического дефекта [22]. Показатели скорости сокращения миокарда, систолическая и диастолическая функция снижаются пропорционально выраженности гипертрофии левого желудочка. Скорость деформации достоверно снижается даже при небольшой гипертрофии левого желудочка. Величина деформации обратно пропорциональна степени гипертрофии левого желудочка. Величина деформации скручивания миокарда наиболее значимо и рано снижается при гипертрофии миокарда вследствие гипертрофической кардиомиопатии и является, пожалуй, самым ранним маркером этого заболевания [1].

Для дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии от других форм гипертрофии миокарда может быть использован метод оценки резерва систолической функции миокарда (оценивается систолическая функция левого желудочка по скорости и величине деформации в покое и при физической нагрузке у больных с разными причинами гипертрофии миокарда; а также систолическая диссинхрония левого желудочка по стандартному отклонению времени до пика величины региональной продольной деформации в каждом сегменте левого желудочка (т.е. времени от начала зубца Q на ЭКГ до максимального пика деформации по каждому сегменту). У больных гипертрофической кардиомиопатией при физической нагрузке значительно увеличивается диссинхрония сокращения различных сегментов левого желудочка, а также снижаются показатели силы и величины деформации, даже если в покое не выявлялось достоверных отклонений показателей систолической функции миокарда от группы контроля [23].

Патогенез нарушения миокардиальной деформации

Патогенетическая основа нарушения деформации миокарда при ишемии такова: ишемизированные участки миокарда неспособны развить адекватную силу сокращения в систолу. Вследствие развивающейся гипоксии они начинают сокращение позже, чем нормально кровоснабжаемые сегменты сердечной мышцы [24]. Поэтому выявление диссинхронии сокращения сердечной мышцы (может быть оценена только у больных с нормальной длительностью ком-

плекса QRS на ЭКГ, т.е. не более 100 мс) является ранним предиктором ишемии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии.

Гематохимическим маркером нарушения миокардиальной деформации левого желудочка являются натрийуретические пептиды В-типа [25]. Определение этих пептидов в крови — один из основных стартовых диагностических критериев для выявления асимптоматической левожелудочковой дисфункции в популяции больных с повышенным риском развития гипертрофической кардиомиопатии. У больных с гипертрофической кардиомиопатией должно проводиться определение чувствительного тропонина для обнаружения ишемии миокарда, что важно для тактики ведения и лечения.

Таким образом, современный набор диагностических обследований у больных гипертрофической

кардиомиопатией претерпел выраженные изменения за последние годы [26]. На смену рутинным электрокардиографическим и эхокардиографическим исследованиям пришли методы обследования, позволяющие прогнозировать развитие гипертрофической кардиомиопатии у больных в семьях, имеющих отягощенную наследственность по данному заболеванию; выявлять на преклинической стадии систолическую миокардиальную дисфункцию, что дает возможность рано начать вторичную профилактику гипертрофической кардиомиопатии; определить наличие ишемии миокарда на ранних этапах для предотвращения кардиогенных жизнеугрожающих состояний; оценивать эффективность назначаемого лечения. Все вышеперечисленные факторы способны оказать видимое влияние на показатели выживаемости больных гипертрофической кардиомиопатией.

ЛИТЕРАТУРА

- Forsey J., Benson L., Rozenblyum E. et al. Early changes in apical rotation in genotype positive children with hypertrophic cardiomyopathy mutations without hypertrophic changes on two-dimensional imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 2: 215–221.
- Baars H.F., van der Smagt J.J., Doevendans P.A. et al. (eds.). *Clinical Cardiogenetics*. Springer—Verlag London Limited 2011; 47–57.
- Леонтьева И.В., Макарова В.А. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2013; 5: 23–34. (Leontyeva I.V., Makarova V.A. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Ros Vestn Perinatol I Pediat* 2013; 5: 23–34.)
- Леонтьева И.В., Макарова В.А., Термосесов С.А. и др. Структура нарушений сердечного ритма и проводимости у детей с гипертрофической кардиомиопатией и тактика их ведения. *Педиатрия* 2013; 92; 5: 11–16. (Leontyeva I.V., Makarova V.A., Termosov S.A. et al. Structure of heart rhythm disturbances in children with hypertrophic cardiomyopathy and the strategy of treatment. *Pediatr* 2013; 92; 5: 11–16.)
- Frey N., Luedde M., Katus H.A. *Nat Rev Cardiol* 2012; 159: 9: e91–100.
- Pinto Y., Wilde F., Rijisingen I et al. Clinical utility gene card for hypertrophic cardiomyopathy (type 1-14). *Eur J Hum Genet* 2011; 243: 19.
- Marian A.J. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 4: 360–369.
- Spethmann S., Rieper K., Riemekasten G. et al. Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle. *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12: 1: 13.
- Vizzardi E., D'Alòia A., Caretta G. et al. Long-term prognostic value of longitudinal strain of right ventricle in patients with moderate heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 2: 150–155.
- Vieira M.J., Teixeira R., Gonzalves L., Gersh B.J. Left Atrial Mechanics: Echocardiographic Assessment and Clinical Implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656882>
- Bostan C., Sinan U.Y., Canbolat P. et al. Factors Predicting Long-Term Mortality in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Echocardiography* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506463>
- Nucci E.M., Lisi M., Cameli M. et al. The role of 3D and speckle tracking echocardiography in cardiac amyloidosis: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1: 74–77.
- Smith B.M., Dorfman A.L., Yu S. et al. Clinical significance of late gadolinium enhancement in patients <20 years of age with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014; 113: 7: 1234–1239.
- Abdouch M.C., Alencar A.M., Mathias Jr.W., Vieira M.L. Cardiac Mechanics Evaluated by Speckle Tracking Echocardiography. *Arq Bras Cardiol* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676222>
- Spiestersbach H., Oh-Ich D., Schmitt B. et al. The Influence of the Region of Interest Width on Two-Dimensional Speckle Tracking-Based Measurements of Strain and Strain Rate. *Echocardiography* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665977>
- Baydar O., Oktay V., Sinan U.Y. et al. Strain Analysis during Exercise in Patients with Asymptomatic Atrial Septal Defect. *Echocardiography* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24660807>
- Chen S., Yuan J., Qiao S. et al. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Global Strain Rate Imaging in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Simultaneous Speckle Tracking Echocardiography and Cardiac Catheterization Study. *Echocardiography* 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219240>
- Domsik P., Kalapos A., Chadaide S. et al. Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Allows Detailed Evaluation of Left Atrial Function in Hypertrophic Cardiomyopathy—Insights from the MAGYAR-Path Study. *Echocardiography* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649997>
- Aly M.F., Brouwer W.P., Kleijn S.A. et al. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the preclinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30: 3: 523–533.
- Maron B.J., Murphy C.J., Haas T.S. et al. Strategies for assessing the prevalence of cardiovascular sudden deaths

- in young competitive athletes. *Int J Cardiol* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24704402>
21. *Captur G., Lopes L., Patel V. et al.* Abnormal Cardiac Formation in Hypertrophic Cardiomyopathy - Fractal Analysis of Trabeculae and Preclinical Gene Expression. *Circ Cardiovasc Genet* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24704860>
22. *Geske J.B., Bos J.M., Gersh B.J. et al.* Deformation patterns in genotyped patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 4: 456—465.
23. *Badran H.M., Faheem N., Ibrahim W.A. et al.* Systolic function reserve using two-dimensional strain imaging in hypertrophic cardiomyopathy: comparison with essential hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094559>
24. *Zagatina A., Guseva O., Bartosh-Zelenaya S.Y., Zhuravskaya N.* Detection of ischemical dyssynchrony in patients with normal duration of QRS at rest and during exercise echocardiography (Dyssynchrony in coronary artery disease patients during exercise). *Minerva Cardioangiol* 2014; 62: 2: 161—176.
25. *De Vecchis R., Esposito C., Ariano C., Di Biase G.* Possible role of BNP for an early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction: a retrospective study. *Minerva Cardioangiol* 2014; 62: 2: 147—159.
26. *Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al.* Guideline for the diagnosis and Treatment of Hypertrophyc cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology foundation/ American Heart Association ask Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 1304—1377.

Поступила 22.05.14

Реабилитация детей с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна

Н.Ю. Николенко, О.В. Гончарова, С.Б. Артемьева, Е.Е. Ачкасов, Е.Б. Литвинова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Rehabilitation of children with progressive muscular dystrophy Duchenne

N.Yu. Nikolenko, O.V. Goncharova, S.B. Artemyeva, E.E. Achkasov, E.B. Litvinova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow; Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна является наиболее распространенной формой миодистрофии, характеризующейся мышечной слабостью, атрофиями мышц и прогрессирующим течением вследствие прогрессирующей дегенерации мышечных волокон. До настоящего времени это заболевание считается неизлечимым. Больные получают только поддерживающую терапию, направленную на улучшение качества жизни и профилактику осложнений. Статья посвящена рассмотрению наиболее актуальных методов, используемых в реабилитации детей с данной патологией. Представлен обзор современных данных о влиянии физических упражнений на дистрофиндефицитные мышцы. Особый акцент делается на необходимости проведения дальнейших исследований для разработки специальных рекомендаций для медицинского персонала, пациентов и их семей.

Ключевые слова: дети, прогрессирующая мышечная дистрофия, болезнь Дюшенна, патогенез, клинические проявления, реабилитация, физические упражнения.

Duchenne muscular dystrophy is the most common form of myodystrophy characterized by muscle weakness and atrophy and a progressive course due to progressive muscle fiber degeneration. Until now, this disease is regarded as incurable. Patients receive only maintenance therapy aimed at improving the quality of life and preventing complications. The article considers the most relevant methods used in the rehabilitation of children with this pathology. It reviews an update on the impact of physical exercises on dystrophin-deficient muscles. Particular emphasis is placed on the need for further investigations to elaborate specific recommendations for medical staff, patients and their families.

Key words: children, progressive muscular dystrophy, Duchenne disease, pathogenesis, clinical manifestations, rehabilitation, physical exercises.

Прогрессирующие мышечные дистрофии — группа наследственных заболеваний с дебютом в большинстве случаев в детстве. Заболевания характеризуются мышечной слабостью, атрофиями мышц и прогрессирующим течением вследствие прогрессирующей дегенерации мышечных волокон [1].

Существуют разные клинические формы прогрессирующих мышечных дистрофий. Самой распространенной является прогрессирующая мышечная

дистрофия Дюшенна с X-сцепленным рецессивным характером наследования; заболеваемость составляет около 30 на 100 000 родившихся мальчиков в год [2]. Клинические проявления мышечной дистрофии Дюшенна обычно замечают к 3—5 годам жизни: изменяется походка по типу «утиной», отмечаются запинания при ходьбе, мальчики испытывают проблемы во время бега, прыжков и активных игр с ровесниками, а также сложности при подъеме по ступенькам [2]. К 5 годам мышечная слабость выявляется при мышечных тестах, наблюдается вставание «лесенкой». В 6-летнем возрасте отмечаются контрактуры ахилловых сухожилий и подвздошно-большеберцовых трактов, походка на передних отделах стоп, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, слабость проксимальных мышц ног и таза. Затем эта слабость распространяется на руки, шею, другие области, появляется затруднение при стоянии без посторонней помощи или неспособность подняться по лестнице [2]. Ранние признаки могут включать псевдогипертрофию мышц и низкую выносливость.

По мере прогрессирования состояния миоциты испытывают истощение и постепенно замещаются

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:28–31

Адрес для корреспонденции: Николенко Nicoletta Юрьевна — асп. каф. лечебной физкультуры и спортивной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
Гончарова Ольга Викторовна — д.м.н., проф. той же каф., зав. отделением охраны здоровья матери и ребенка ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения

Ачкасов Евгений Евгеньевич — д.м.н., проф., зав. той же каф.

119992 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр.4

Артемьева Светлана Брониславовна — к.м.н., зав. психоневрологическим отделением №2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Литвинова Елена Борисовна — врач того же отделения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

жировой и фиброзной тканью. К 8—10 годам могут потребоваться костыли при ходьбе, к 12 годам большинство пациентов прикованы к инвалидной коляске [2]. Контрактуры становятся необратимыми, часто возникает и прогрессирует сколиоз, вызывающий боль. Происходит деформация грудной клетки и ухудшение функции легких, которая и без того нарушена вследствие ослабления дыхательной мускулатуры. В 16—18 лет большинство пациентов легко подвергаются тяжелым респираторным инфекциям, нередко с летальным исходом [2]. Другие причины смерти — аспирация пищи и острое расширение желудка. Нарастает кардиомиопатия, хотя летальный исход от острой сердечной недостаточности встречается редко. Средняя продолжительность жизни пациентов составляет примерно 25 лет [3].

При клиническом обследовании у детей с мышечной дистрофией Дюшенна по данным электромиографии выявляются признаки первично-мышечной патологии, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышц — специфические дегенеративные изменения в мышцах бедра и голени (*m. biceps femoris*, *m. gastrocnemius*), при биопсии мышечной ткани — выраженные признаки миодистрофии и отсутствие дистрофина в мышечных волокнах [3]. При лабораторном исследовании определяется характерное для данного заболевания чрезмерное (в 20—100 раз) повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), что отличает его от других форм прогрессирующих мышечных дистрофий, при которых отмечается нормальный уровень КФК или умеренное его повышение [4]. При ДНК-диагностике можно выявить мутации в виде делеций, дупликаций и точковых мутаций гена дистрофина.

Хотя ген прогрессирующей миодистрофии Дюшенна был впервые картирован в 1987 г. в локусе Xp21, до настоящего времени это не способствовало «прорыву» в области поиска новых способов терапии заболевания, помимо поддерживающих средств [5]. В последние годы проведено множество исследований, направленных на создание новых лекарств для больных миодистрофией Дюшенна. Наиболее распространенными являются: введение гена дистрофина, замещение дистрофина, «игнорирование» стоп-кодона гена дистрофина, клеточные трансплантации, воздействие на кальциевые каналы мышц, восстановление мышечных мембран, подавление дистрофического процесса, стимуляция мышечной регенерации [6]. Симптоматическое лечение, например, кортикостероидами, направлено на контроль появления и прогрессирования симптомов, таких как мышечная слабость и кардиомиопатия. При начальной стадии заболевания курс поддерживающей терапии включает физиотерапию, двигательную и дыхательную гимнастику, использование ортопедических ортезов, трудотерапию, психотерапию; на поздних ста-

диях заболевания — ортопедические операции, меры для профилактики дыхательной и сердечной недостаточности, такие как неинвазивная вентиляция легких и т. д. [3].

Этиология и патогенез прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна

Заболевание вызывается мутацией на X-хромосоме человека в гене *DMD*, который кодирует белок дистрофина, расположенный на цитоплазматической поверхности мышечной сарколеммы [5]. Дистрофин является важным структурным компонентом мышечной ткани, который обеспечивает структурную устойчивость к дистрофинассоциированному гликопротеиновому комплексу (ДАГ-комплекс) клеточной мембраны. ДАГ-комплекс участвует в образовании устойчивой связи между цитоскелетом мышечных волокон и внеклеточным матриксом [7]. При дефекте или отсутствии дистрофина мышечные волокна становятся хрупкими, что приводит к разрыву мембран и увеличению их проницаемости при сокращении мышц [5], это обуславливает выход растворимых ферментов, таких как креатинкиназа, из клеток в обмен на ионы, такие как ионы кальция [8]. Считается, что увеличение уровня внутриклеточного кальция приводит к активации ферментов, таких как фосфолипаза $A_{(2)}$, что обуславливает повышение проницаемости мембран. Кроме того, увеличение уровня активных форм кислорода на ранней стадии заболевания способствует перекисному окислению липидов, повреждению мембран и открытию ионных каналов [8].

Понимание патогенеза болезни, механизма повреждения миоцитов и нарушения проницаемости мембраны является важным аспектом в назначении поддерживающей терапии, особенно при составлении комплексов лечебной гимнастики и физиотерапии. Усиление сократимости поврежденных мышц при лечебной физкультуре, повышение потенциала действия мембран при воздействии электрического потока на поврежденные мышцы могут спровоцировать еще большую дегенерацию мышечных волокон.

Методы реабилитации детей с миодистрофией Дюшенна

Многие исследователи довольно скептически относятся к включению лечебной физкультуры в схему лечения пациентов, так как считают, что эти методы не полностью изучены, особенно по параметрам интенсивности, частоты, времени и типу упражнений [9]. По мнению R. Grange и J. Call, те упражнения, которые используются для увеличения мышечной силы и выносливости у здоровых людей, могут усугубить повреждение мышц при дистрофиях [10].

S. Kimura и соавт. при клиническом описании пациента с мышечной дистрофией Дюшенна и *spina bifida* обратили внимание на то, что у данного пациента активные мышцы (*m. Biceps brachii*)

были повреждены намного больше, чем неактивные (m. Gastrocnemius) [11]. А. Mokhtarian и соавт. на модели (mdx-мышц) показали, что неподвижность мышц уменьшает некроз мышечных волокон в дистрофиндефицитных мышцах и что мышечные сокращения играют важную роль в дегенерации скелетных мышц [12]. С другой стороны, С. McDonald предположил, что для улучшения качества жизни пациенты должны иметь некоторую физическую активность для профилактики атрофии мышц и ряда осложнений, связанных с прогрессированием заболевания, а также для поддержания функции мелкой моторики [13].

R. Landish и соавт. в результате исследований модели mdx-мышц с добровольной и форсированной ходьбой пришли к выводу, что форсированные упражнения повреждают дистрофиндефицитные мышцы намного больше, чем добровольные упражнения [14]. Т. Marqueste и соавт., исследуя с использованием МРТ эффект первой и последующих попыток бега mdx-мышц в колесе с наклоном вниз, показали, что эксцентрические упражнения индуцируют повреждение мышц больше, чем любые другие виды упражнений. При этом не все мышцы повреждаются одинаково, что зависит от их анатомических свойств. Также авторы обнаружили, что повторение физических упражнений на низкой частоте и интенсивности меньше влияет на повреждение мышц и даже может уменьшить вероятность фиброза в дистрофиндефицитных мышцах из-за включения мышечной адаптации [15].

Т. Gaiad и соавт. обнаружили, что у собак породы золотистый ретривер с мышечной дистрофией (GRMD-собаки), выполнявших частые упражнения низкой интенсивности (свободная прогулка), было отмечено улучшение тарзального диапазона движения по сравнению с контрольной группой. Это может свидетельствовать о положительном влиянии частых упражнений низкой интенсивности на профилактику осложнений при заболевании [16].

К. Bushby и соавт., согласно полученным патофизиологическим данным, рекомендуют избегать силовых тренировок высокого сопротивления и эксцентричных упражнений для предотвращения дальнейшего повреждения мышечных волокон [17]. Вместо этого пациенты должны регулярно выполнять субмаксимальную функциональную укрепляющую деятельность, в том числе сочетать упражнения в бассейне и/или ежедневные индивидуальные занятия

лечебной физкультурой 2 раза в день по 12–15 мин с минимальной физической нагрузкой для предотвращения атрофии мышц [5].

А. Gomes и соавт. при исследовании морфологического эффекта пассивных растяжек на неподвижную (камбаловидную) мышцу у здоровых крыс отметили, что пассивные растяжки индуцировали повреждение мышечных волокон. По мнению авторов, пассивные растяжки должны с особой осторожностью назначаться пациентам с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна [18]. Опубликованные рекомендации К. Bushby и соавт. для пациентов с нервно-мышечными расстройствами включают комплекс активных и/или пассивных растяжек, которые, по мнению авторов, должны выполняться для предотвращения или уменьшения контрактур, как минимум, 4–6 раз в неделю [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реабилитационные методы лечения, включающие лечебную физкультуру, пассивные и активные растяжки, не могут привести к излечению прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, но направлены на улучшение качества жизни пациентов, страдающих от этого заболевания, и уменьшение частоты осложнений болезни, в том числе на предотвращение мышечных, скелетных, сердечных нарушений в связи с потерей мышечной силы [5]. За последнее десятилетие проведено множество исследований эффективности и влияния реабилитационных методов на дистрофиндефицитные мышцы. Согласно мнению многих авторов, эксцентрические упражнения повреждают дистрофиндефицитные мышцы, и такой тип физических упражнений противопоказан для пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. Также установлено, что добровольные упражнения и упражнения низкой интенсивности положительно влияют на предотвращение осложнений. Необходимо дальнейшее изучение реабилитационных методов, особенно по параметрам интенсивности, частоты, времени и типу упражнений, так как в настоящее время не существует медикаментозной терапии, способствующей полному излечению детей с мышечной дистрофией Дюшенна. В этой связи методы реабилитации играют важную роль в улучшении качества жизни и в профилактике осложнений прогрессирующего заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://meduniver.com/Medical/Neurology/223.html>
2. <http://medbiol.ru/medbiol/contisdis/0001a6a1.htm#000c67b8.htm>
3. http://en.wikipedia.org/wiki/Muscular_dystrophy
4. Brown R.H., Mendell J.R. Muscular Dystrophies and other muscle diseases. In: I.E. Braunwald (ed). Harrison's Principles

- of Internal Medicine, 15th edition, vol. 2. McGraw-Hill Professional Publishing 2001; 2529—2540.
5. *Gaiad T., Araujo K., Caromano F., Eduardo C.* Duchenne Muscular Dystrophy: Experimental models on Physical Therapy. In: M. Hegde (ed). Muscular Dystrophy [Internet], 2012. <http://www.intechopen.com/books/muscular-dystrophy/duchenne-muscular-dystrophy-experimental-models-on-physical-therapy>.
6. *Цапегородцев А.В., Сухоруков В.С.* Проблемы и перспективы таргетной терапии наследственных болезней у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2013; 4: 6—13. (Caregorodcev A.V., Suhorukov V.S. Problems and prospects of targeted therapy of hereditary diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Pediat 2013; 4: 6—13.)
7. <http://ru.wikipedia.org/wiki/>
8. *Allen D.G., Whitehead N.P.* Duchenne muscular dystrophy--what causes the increased membrane permeability in skeletal muscle? Int J Biochem Cell Biol 2011; 43: 3: 290—294.
9. *Markert C.D., Ambrosio F., Call J.A. et.al.* Exercise and Duchenne muscular dystrophy: toward evidence-based exercise prescription. Muscle Nerve 2011; 43: 4: 464—478.
10. *Grange R.W., Call J.A.* Recommendations to define exercise prescription for Duchenne Muscular Dystrophy. Exercise and Sport Sciences Rev 2007; 35: 1: 12—17.
11. *Kimura S., Kesawa M., Nomura K. et al.* Immobility reduces muscle fiber necrosis in dystrophin deficient muscular dystrophy. Brain & Development 2006; 28: 7: 473—476.
12. *Mokhtarian A., Lefaucheur J.P., Even P.C. et al.* Hindlimb immobilization applied to 21-day-old mdx mice prevents the occurrence of muscle degeneration. J Appl Physiol 1999; 86: 3: 924—931.
13. *McDonald C.M.* Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. Amer J Physical Med & Rehabil 2002; 81: 11: 108—120.
14. *Landisch R.M., Kosir A.M., Nelson S.A. et al.* Adaptative and nonadaptative responses to voluntary wheel running by mdx mice. Muscle Nerve 2008; 38: 1290—1303.
15. *Marqueste T., Giannesini B., Fur Y.L. et al.* Comparative MRI analysis of T2 changes associated with single and repeated bouts of downhill running leading to eccentric-induced muscle damage. J Appl Physiol 2008; 105: 299—307.
16. http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v13n3/aop030_09.pdf
17. *Gomes A.R., Cornachione A., Salvini T.F. et al.* Morphological effects of two protocols of passive stretch over the immobilized rat soleus muscle. J Anatomy 2007; 210: 3: 328—335.

Поступила 31.03.14

Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна

И.А. Кельмансон

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

Emotional and behavioral problems associated with sleep disorders in children

I.A. Kelmanson

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

Рассматривается возможная связь нарушений сна у детей и подростков с эмоциональными расстройствами и расстройствами поведения. Приводятся данные о связи нарушений продолжительности и целостности сна с повышенной эмоциональной реактивностью и лабильностью, высоким уровнем тревоги, симптомами депрессии. Обсуждается связь клинической симптоматики синдрома дефицита внимания и гиперактивности, агрессивности, низкой успеваемости с нарушениями сна, в том числе на фоне расстройств дыхания во время сна, синдромов беспокойных ног и периодического движения конечностей. Приводятся данные о характерных полисомнографических изменениях, выявляемых на фоне обсуждаемых эмоциональных и поведенческих расстройств у детей. Дается возможное патофизиологическое обоснование выявленных ассоциаций. Обосновываются практические рекомендации по обследованию детей с жалобами на эмоциональные и поведенческие расстройства на предмет возможных сопутствующих нарушений сна.

Ключевые слова: дети, парасомнии, расстройства дыхания во сне, расстройства поведения, синдром дефицита внимания и гиперактивности, сон, эмоциональные расстройства.

The paper considers whether parasomnia may be associated with emotional and behavioral problems. It gives data on the relationship of impaired sleep duration and integrity to increased emotional responsiveness and lability, high levels of anxiety, and depression symptoms. Whether the clinical symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder, aggression, and academic underachievement are related to sleep disorders, including those in the presence of sleep disordered breathing, restless legs syndrome and periodic limb movement disorder, is discussed. There are data on the characteristic polysomnographic changes detected in the presence of the discussed emotional and behavioral disorders in children. A possible pathophysiological rationale is provided for the found associations. Practical guidelines for examination of children with complaints about emotional and behavioral disorders for possible concomitant parasomnias are substantiated.

Key words: children, parasomnias, sleep disordered breathing, behavioral disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder, sleep, emotional disorders.

Сон и бодрствование представляют собой континуум различных функциональных состояний мозга. Вот почему отдельные патологические состояния могут по-разному проявляться в состояниях сна и бодрствования, и большого практического интереса заслуживает возможная связь расстройств сна с нейроповеденческими и эмоциональными нарушениями, выявляемыми в состоянии бодрствования у детей.

У детей нарушения сна наиболее отчетливо сочетаются с так называемыми интернализированными психологическими изменениями, т.е. теми, которые свя-

заны с эмоциональными расстройствами. Нарушения засыпания, частые ночные пробуждения и иные расстройства сна, сопровождающиеся его дефицитом, сочетаются у детей с повышенной эмоциональной реактивностью (т.е. способностью эмоционально реагировать на изменения окружения) [1], а также с повышенной эмоциональной лабильностью [2]. Эмоциональная реактивность ребенка существенно влияет на его поведение, на что обращают внимание воспитатели, учителя и родители, и у школьников повышенная эмоциональная реактивность часто сочетается с агрессивным поведением [3].

Возможно и обратное взаимоотношение, при котором первичные эмоциональные нарушения приводят к расстройствам сна. Полагают, что предрасположенность к интернализации психологических конфликтов приводит к более высокому уровню эмоционального напряжения, что в свою очередь провоцирует состояние чрезмерного повышения актив-

© И.А. Кельмансон, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:32–40

Адрес для корреспонденции: Кельмансон Игорь Александрович — д.м.н., проф. каф. клинической психологии Института специальной педагогики и психологии Международного университета семьи и ребенка им. Рауля Валленберга, Санкт-Петербург
194356 Санкт-Петербург, ул. Большая Озерная, д. 92

ности (hyperarousal). Такие психофизиологические сдвиги препятствуют наступлению сна и выявляются у большинства пациентов, страдающих инсомниями, под которыми понимают повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации и качества сна [4].

Высокая эмоциональная реактивность ребенка может сочетаться с такими нарушениями сна, которые обозначаются как парасомнии (различные эпизодические события, возникающие во сне). Парасомнии разнообразны по своим клиническим проявлениям и могут быть выражены в разных стадиях и фазах сна, а также на этапах перехода от бодрствования ко сну и наоборот [5]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что от 20 до 39% детей в возрасте 5–12 лет эпизодически испытывают такой вариант парасомний, как ночные кошмары [1]. Ночные кошмары чаще всего характеризуются тем, что ребенку кажется, будто на него нападают, будто он падает, умирает и т.п. Ночные кошмары наблюдаются в фазе быстрого сна, чаще во второй половине ночи, когда частота и продолжительность эпизодов фазы быстрого сна увеличивается [6]. Ночные кошмары чаще выявляются у тех детей дошкольного возраста, которые имеют повышенную эмоциональную реактивность [1].

Нарушения сна ассоциируются с высоким уровнем тревоги. Сон и тревога могут рассматриваться как противоположные процессы, входящие в более масштабную систему, регулирующую активацию головного мозга [7]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что даже умеренный дефицит сна приводит к усилению тревоги и страхов. У взрослых пациентов, страдающих тревожными расстройствами, депривация сна приводила к существенному повышению тревоги и паническим атакам на следующий день [8]. Связь тревоги и нарушений сна выявляется даже у некоторых младенцев на фоне так называемой сепарационной тревоги [9]. Аналогичная ситуация может наблюдаться в дошкольном и раннем школьном возрасте. У 60% детей в подобных ситуациях выявляются трудности при засыпании, а у 70% — трудности при попытках родителей разбудить ребенка утром. В течение дня у детей наблюдаются многочисленные стрессовые ситуации, связанные с разлукой с родителями. Такие ситуации и высокий уровень тревоги повышают вероятность развития у детей не только нарушений продолжительности сна, но в ряде случаев парасомний в форме снохождений, энуреза, ночных страхов [10]. До 10% детей с ночными страхами имеют сопутствующие диагностированные тревожные расстройства [11]. Нарушения сна, особенно инсомнии, весьма часто выявляются у подростков с симптомами тревожных расстройств. По данным полисомнографического обследования, у подростков с признаками тревожных

расстройств наблюдается повышенное число ночных пробуждений, увеличение латентности сна (времени от выключения света до наступления сна), уменьшение степени выраженности медленноволнового сна. Примечательно, что частота выявляемых в ходе инструментальных исследований нарушений сна у таких подростков была выше частоты жалоб, предъявляемых самими подростками [12]. Исследования катамнеза детей, страдавших нарушениями сна в раннем возрасте, выявили повышенную вероятность последующего развития у них тревожных расстройств [13].

Связь нарушений сна с эмоциональными расстройствами имеет физиологическое обоснование. Дефицит сна или его лишение (депривация) сопровождается нарушениями восстановительной функции, которая предполагает релаксацию, снижение когнитивного и физиологического утомления. Лишение сна сопровождается повышением возбудимости миндалевидных тел мозга, нарушением функциональных связей миндалевидных тел и префронтальных отделов коры [14]. Миндалевидные тела отвечают за формирование и поддержание страхов и тревоги и имеют прямые и не прямые связи с префронтальной корой, которая подавляет негативные эмоции и поведенческие реакции, связанные с этими эмоциями. При демонстрации изображений с негативной эмоциональной окраской тем лицам, которые предварительно были лишены сна в течение 35 ч, возрастание активности миндалевидных тел, по данным функциональной магнитно-резонансной томографии, было на 60% выше, чем в контрольной группе испытуемых без предшествующих нарушений сна [14]. Утрата сна нарушает в целом способность контролировать эмоции, снижает способность реагировать положительными эмоциями на приятные события и усиливает проявления отрицательных эмоций в ответ на негативные [15]. С нарушениями сна сочетается уменьшение тормозного влияния блуждающего нерва, что рассматривается как косвенный признак нарушенной способности регулировать эмоции [16].

В исследовании связи нарушений сна и эмоциональных расстройств большое внимание уделяется оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники. В норме наступление сна сочетается со снижением секреции кортизола, в то время как выход из состояния сна сочетается с постепенным повышением его уровня в плазме. Повышенный уровень кортизола перед сном выявлялся у подростков, страдающих тревожными расстройствами [17]. Дефицит сна сочетается с повышением уровня кортизола в крови у детей при пробуждении [18]. Имеются данные о связи высокого уровня кортизола с повышенным риском развития тревожных расстройств у детей [19]. В то же время активация оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники и повышение уровня кортизола способствуют активации реакции пробуждения (arousal), нару-

шению засыпания и целостности сна [20].

Психопатологические черты родителей и семейная дезорганизация (отсутствие структурированности, несоблюдение режима дня) сочетаются с нарушениями сна у ребенка и выраженностью у него тревоги. С другой стороны, чрезмерный родительский контроль также сочетается с повышенной тревожностью ребенка и нарушениями сна. Такие варианты ухода за ребенком, как совместный сон родителей с ребенком, ожидание родителями того момента, когда ребенок уснет, прежде чем уложить его в собственную кровать, сопровождались значительно более частыми нарушениями сна у детей [19]. Некоторые родители, практикующие такой подход к организации сна ребенка, сами характеризуются высокой тревожностью, которая особо отчетливо себя проявляет при физическом разлучении с ребенком. Ночной сон ребенка может вызывать дистресс у таких тревожных родителей, а для ребенка при этом создаются предпосылки более позднего укладывания спать, поощрение совместного сна с родителями, что лишь усиливает тревогу ребенка и препятствует нормальному формированию у него механизмов саморегуляции [21].

Большого внимания заслуживает связь нарушений сна и симптомов депрессии. Изменения структуры сна, сочетающиеся с симптомами депрессии у детей и подростков, напоминают те, которые выявляются у взрослых. Нарушения сна, сочетающиеся с депрессией, можно условно разделить на те, которые проявляются в фазе быстрого сна, в фазе медленного сна, и те, которые в целом затрагивают продолжительность и непрерывность сна. Если говорить об ассоциациях депрессии и фазы быстрого сна, то прежде всего нужно отметить снижение интервала от начала сна до первого эпизода фазы быстрого сна, т. е. латентности фазы быстрого сна. У некоторых пациентов отмечается увеличение числа эпизодов быстрого движения глазных яблок за единицу времени (увеличение «РЕМ-плотности»), причем данный феномен чаще всего проявляется во время первого эпизода фазы быстрого сна [5]. Таким образом, на фоне депрессии отмечается увеличение числа и продолжительности эпизодов фазы быстрого сна в первой половине ночи. Подобные изменения структуры сна сохраняются даже после того, как наблюдается клиническое выздоровление от депрессии. Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что изменение структуры фазы быстрого сна само по себе предрасполагает к формированию депрессии, а не является ее следствием. Нарушения фазы медленного сна характеризуются уменьшением периода, приходящегося на 3-ю и 4-ю стадии фазы медленного сна (так называемого дельта-сна). Это особо отчетливо проявляется в ходе первого цикла сна, когда в норме эпизод дельта-сна должен быть максимальным по продолжительности. Напротив, отмечается увеличение времени, прихо-

дящегося на поверхностные стадии (стадию 1) фазы медленного сна [22].

Исследования, проведенные у детей и подростков, страдающих депрессивными расстройствами, выявили признаки инсомний у 75% пациентов, и у 1/3 обследованных имелись затруднения наступления сна. Субъективные жалобы пациентов в большинстве случаев подтверждались инструментальными методами исследования. Как и у взрослых, нарушенная регуляция структуры сна может явиться у них неблагоприятным прогностическим фактором рецидивов симптомов депрессии после достижения ремиссии [23]. Нарушения структуры сна и характеристик электроэнцефалограмм выявлялись у здоровых подростков, имевших риск развития депрессии по данным семейного анамнеза, и у многих депрессия развивалась впоследствии [24].

Возможное объяснение нарушений фазы быстрого сна, сочетающихся с депрессией, связано с дисбалансом функционирования холинергической и аминергической систем мозга. Показано, что усиление холинергической стимуляции, отмечаемое в фазе быстрого сна, выявляется и у лиц, страдающих депрессией [25]. Обнаружены специфические морфометрические изменения структур головного мозга, прежде всего в области гиппокампа, сочетающиеся с депрессией [26]. Такого рода изменения могут лежать в основе когнитивных нарушений, связанных с депрессивными расстройствами, в частности нарушением внимания, памяти и способностей к решению проблем [27]. Механизмы, лежащие в основе этих структурных изменений, до конца не изучены, однако приводятся аргументы в пользу того, что они могут быть опосредованы именно первичными нарушениями сна.

Внимание исследователей привлекает вероятная роль орексина в сочетанном генезе нарушений сна и депрессии. Дефицит этого нейропептида приводит, в частности, к существенному снижению латентности фазы быстрого сна, характерному для депрессии. Одним из аргументов в пользу такой связи является то обстоятельство, что наиболее отчетливые проявления снижения латентности фазы быстрого сна, при которых фаза быстрого сна формируется сразу же после наступления сна, наблюдаются при нарколепсии — патологическом состоянии, в генезе которого доказана роль дефицита орексина [28]. Кроме того, сама нарколепсия в ряде случаев сочетается с депрессией. Уделяют внимание и меланинконцентрирующему гормону — нейропептиду, присутствующему в структурах головного мозга, которые анатомически соседствуют с теми, что содержат орексин. Меланинконцентрирующий гормон участвует в регуляции энергетического обмена, формировании пищевого поведения, а также влияет на наступление сна, прежде всего фазы быстрого сна. Показано, что снижение

уровня этого нейропептида сопровождается повышением тревоги и, возможно, способствует формированию симптомов депрессии [29]. Выявлена связь между проявлениями депрессивной симптоматики и нарушением выработки мелатонина. Уменьшение выработки мелатонина на фоне депрессии объясняют снижением уровня норадреналина и серотонина в головном мозге [30]. Как следствие, у таких пациентов может быть нарушена циркадианная регуляция чередования циклов сон—бодрствование.

Не менее важным представляется возможное сочетание расстройств сна у детей с нарушениями поведения в дневное время. Уже на первом году жизни дети, характеризуемые более выраженным негативизмом, чаще имеют трудности при засыпании и требуют длительного предварительного укачивания. Они не хотят спать одни, спят слишком мало, беспокойны и много двигаются во время сна, часто просыпаются во время сна с плачем, повышенным потоотделением, их трудно успокоить. После таких пробуждений детей трудно вновь уложить спать без вмешательства родителей. Дети, характеризуемые так называемой высокой интенсивностью, редко засыпают без присутствия родителей. Дети с высокой активностью редко характеризуются одинаковой ежедневной продолжительностью сна. Низкая отвлекаемость ребенка сочетается с более частой «неготовностью» укладываться спать в положенное время, более выраженным сопротивлением сну, нежеланием ребенка оставаться одному, более короткой продолжительностью сна и более выраженными различиями ежедневной продолжительности сна. В то же время младенцы с более ритмичным поведением чаще готовы ко сну в положенное время и реже проявляют сопротивление укладыванию спать, они более спокойны во время сна, реже пробуждаются во время сна и в ранние утренние часы [31]. «Активное» поведение младенца во время сна сочетается с более высокой активностью в состоянии бодрствования, и младенцы с так называемым легким темпераментом спят дольше по сравнению с теми, у которых выявляются черты так называемого «трудного» темперамента. Сходным образом, дети трех лет, характеризующиеся большей адаптивностью и позитивным настроением, имеют большую продолжительность сна. Меньшая продолжительность ночного сна и суммарного суточного времени сна выявлялась у тех дошкольников, которые имели большую выраженность нарушений поведения. Дети дошкольного возраста, имеющие стойкие нарушения сна, чаще характеризуются расстройствами поведения, в числе которых проявления гиперактивности, агрессивности [32]. Отмечено сочетание раннего времени утреннего пробуждения ребенка и снижения его внимания и способности сконцентрироваться. Подростки, которые сообщали о наличии у них нарушенного или недостаточного сна, чаще отмечали субъективное

ощущение повышенной сонливости, снижения работоспособности [33]. У $1/3$ подростков выраженные расстройства сна сопровождались так называемыми экстернализованными нарушениями поведения [34].

Большого практического интереса заслуживает связь нарушений сна с признаками синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей. Указанный синдром характеризуется импульсивностью/гиперактивностью и нарушением внимания. Синдром диагностируется у 4–17% детей. Около 50% детей с установленным диагнозом синдрома дефицита внимания и гиперактивности впоследствии во взрослом состоянии также имеют нарушения поведения. Такие важнейшие черты синдрома, как снижение внимания, повышенная активность, импульсивность, также характерны для нарушений непрерывности и ограничения сна у ребенка. Нарушения сна, особенно трудности его инициации и поддержания описываются у 25–50% детей и подростков с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [35]. Приблизительно 30% детей с данным диагнозом страдают хронической инсомнией, связанной с нарушением инициации сна; у детей выявляются частые ночные пробуждения, уменьшение общей продолжительности сна. Нарушения инициации и поддержания сна у детей могут усугубляться назначением им психостимулирующих препаратов, которые нередко применяются для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Инсомнии у некоторых детей с этим диагнозом могут быть связаны с нарушениями циркадианных ритмов регуляции цикла сон — бодрствование, которые проявляются в форме задержки фазы наступления сна. Как следствие, лечение детей с признаками синдрома дефицита внимания и гиперактивности назначением препаратов мелатонина способствовало сдвигу фазы сна на более раннее время и в дальнейшем сопровождалось улучшением показателей поведения [36]. Данные полисомнографии свидетельствуют о снижении доли фазы быстрого сна в общей структуре сна, общем увеличении циклов сна, выраженном снижении латентности фазы быстрого сна у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. В целом отмечается нестабильность сна, уменьшение его общей продолжительности [37].

Причинно-следственные связи синдрома дефицита внимания и гиперактивности и нарушений сна окончательно не установлены. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что неадекватная продолжительность сна приводит к снижению способности ребенка к фокусированию внимания, ухудшению его школьной успеваемости и повышению импульсивности поведения [38]. Исследователями обращается внимание на очевидное сходство этих нарушений с кардинальными симптомами синдрома дефицита внимания, а лечение нарушений сна зачастую при-

водит к нормализации поведения детей, снижению потребности в назначении ребенку психостимулирующих препаратов [39]. Установлено, что как синдром дефицита внимания и гиперактивности, так и расстройства сна сочетаются с нарушениями исполнительной функции префронтальной коры и патологией дофаминергической системы мозга. Прерывистость сна негативно отражается на состоянии префронтальных отделов коры мозга, подвергающихся интенсивной нагрузке во время бодрствования, что сопровождается, в частности, когнитивными нарушениями и изменениями поведения [40]. Указанные расстройства выявляются у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

По данным ЭЭГ у этих детей имеется склонность к гиперактивации коры в дневное время суток, что проявляется повышенной тета-активностью (преимущественно во фронтальных отделах), сниженной альфа- и бета-активностью [41]. Продолжительное состояние бодрствования и депривация сна у клинически здоровых лиц приводят к сходным изменениям ЭЭГ: повышению тета- и снижению альфа-активности [42]. Визуализирующие исследования ЦНС также позволили установить, что активность коры головного мозга меняется в ответ на ограничение сна, и эти изменения сочетаются с нарушениями когнитивных функций. Следствием депривации сна является снижение скорости поступления глюкозы в мозг, снижение активности мозга, зависимой от уровня кислорода крови, в таламусе, височном, префронтальном, теменном отделах коры [43]. Депривация сна приводит к функциональным нарушениям тех участков головного мозга, которые участвуют в анализе высшего порядка, интеграции сенсорной и моторной информации, отборе сенсорной информации (ориентировании), когнитивных функциях, обеспечении исполнительного контроля, а также инициировании и поддержании состояния бодрствования [44].

Механизмы поддержания состояния бодрствования обеспечиваются участием норадренергических структур, а система исполнительного контроля предполагает участие дофаминергических структур [45]. Норадреналин и серотонин принимают участие в регуляции чередования циклов сон—бодрствование и процессов, связанных с концентрацией внимания. Высказывалось предположение, что норадреналин способствует формированию гиперактивации у пациентов, страдающих синдромом дефицита внимания и гиперактивности, что приводит к задержке времени наступления сна [21]. Выявляемые структурные и функциональные нарушения в области префронтальной коры и имеющиеся у этих пациентов первичные нарушения сна свидетельствуют о том, что одной из причин сочетания расстройств сна, нейрокогнитивных и поведенческих отклонений являются нарушения исполнительных систем мозга [46]. Возмож-

ное сочетание гиперактивации коры в ночное время у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности позволяет высказывать предположение о том, что гиперактивность ребенка в дневное время суток является своеобразной «защитной реакцией», направленной на борьбу с дневной сонливостью, которая в свою очередь является результатом нарушения целостности ночного сна [35].

Заслуживает внимания сочетание симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности с расстройствами дыхания во время сна у детей. Спектр указанных расстройств достаточно широк и включает в себя, в частности, такие патологические состояния, как ночной храп, синдром резистентности верхних дыхательных путей, гиповентиляцию, различные варианты апноэ, прежде всего синдром обструктивного апноэ во сне [6]. Влияние последнего на нейроповеденческие характеристики детей изучено меньше, чем у взрослых, однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у детей, как и у взрослых, наблюдаются принципиально те же ассоциации, а именно: нарушение внимания, снижение памяти, ухудшение исполнительных функций, усиление субъективного ощущения сонливости и ухудшение настроения. Примечательно, что уже у детей первого года жизни указания родителей на возможные нарушения дыхания во сне сочетались с большим негативизмом и повышенной раздражительностью ребенка [47]. Родители часто обращают внимание на повышенную частоту экстернализованных форм нарушенного поведения, в частности импульсивность, снижение внимания, гиперактивность и агрессивность, у тех детей, которые имеют документированный синдром обструктивного апноэ во сне и иные варианты расстройства дыхания во время сна, в том числе храп [33]. У детей, страдающих ночным храпом и синдромом обструктивного апноэ во сне, выявлено нарушение способности к выполнению задач, увеличение времени реакции, снижение внимания, нарушение исполнительных функций, ухудшение моторных навыков, в целом снижение показателей школьной успеваемости [48].

К числу прочих нарушений, выявляемых на фоне расстройства дыхания во время сна, можно отнести вспыльчивость и агрессивность [49]. Повышенная дневная сонливость на фоне расстройства дыхания во время сна и связанной с этим фрагментацией сна у детей клинически проявляется не столь отчетливо, как у взрослых. Тем не менее, она имеет место, что подтверждается данными множественного теста латентности сна: признаки повышенной сонливости в дневное время выявлялись в ходе таких исследований у 13–40% детей с расстройствами дыхания во время сна [50]. Отмечается существенное улучшение нейропсихологических показателей у детей, пролеченных по поводу указанного синдрома или по поводу

расстройств дыхания во время сна, что проявлялось улучшением характеристик поведения, повышением успеваемости [39]. В ряде исследований проводилось изучение обратной ассоциации, а именно: частоты расстройства дыхания во время сна у детей с установленными нарушениями поведения и проблемами в обучении. Показано, что у отстающих в обучении школьников в 19% случаев выявляются выраженные признаки расстройства дыхания во время сна [51]. Высокая частота симптомов синдрома обструктивного апноэ во сне и расстройств дыхания во время сна отмечалась и у детей, которым ставился диагноз синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Отмечается, что до 25% детей с симптоматикой синдрома дефицита внимания и гиперактивности имеют в качестве первопричины таких расстройств поведения именно расстройства дыхания во время сна, в том числе привычный храп [52].

Возможные причины ассоциации расстройств дыхания во время сна и синдрома дефицита внимания и гиперактивности многообразны. Прежде всего при расстройствах дыхания во время сна имеет место нарушение целостности сна вследствие реакций пробуждения, формирующихся на фоне расстройств дыхания [6]. Патогенетическое значение может иметь и хроническая интермиттирующая гипоксия, возникающая вследствие нарушений дыхания. Такая гипоксия сопровождается оксидативным стрессом, повышением содержания закиси азота (NO) и уровня цитокинов, которые усиливают воспалительную реакцию. Подобные патофизиологические изменения способствуют гибели нейронов в коре головного мозга и гиппокампе [53], что, в свою очередь, провоцирует нарушение ряда высших функций, таких как поддержание состояния бодрствования, способность к переключению внимания при выполнении заданий, обеспечение рабочей памяти, т.е. тех, которые нарушены у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. У подростков, страдающих расстройствами дыхания во время сна и, как следствие, имеющих нарушения целостности сна, выявлялось повышение уровня ряда маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка, что рассматривается как неблагоприятный прогностический признак последующих нейрокогнитивных нарушений [54]. Нейробиохимические исследования выявили повреждение нейронов в области гиппокампа и фронтальной коры у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне, это сочеталось со снижением показателей IQ и нарушениями исполнительных функций [55]. На фоне десатурации, сопровождающей расстройства дыхания во время сна и достигающей 3–4%, наблюдается снижение показателей IQ, нарушения внимания и памяти у детей, независимо от степени обструкции верхних дыхательных путей и сопутствующих им реакций пробуждения. Важной особенностью

служит выявление зависимости по типу «доза—эффект» между степенью ночной гипоксии у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне и уровнем нейрокогнитивных нарушений [56]. Показательно, что при наличии симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей с нарушениями дыхания во время сна улучшение нейрокогнитивных характеристик достигалось, прежде всего, на фоне лечения расстройств дыхания и в меньшей степени зависело от назначения психостимулирующих препаратов, традиционно используемых для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности [57].

Заслуживает внимания сочетание симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности с синдромом беспокойных ног и синдромом периодических движений конечностями. Эти синдромы относятся к категории парасомний и имеют много сходных черт. Основное проявление синдрома беспокойных ног — неприятные парестезии в ногах (пациенты описывают их как «дискомфорт», «содрогания», «мурашки», «растягивания», «подёргивания», «покалывания», «зуд» и др.), возникающие обычно перед сном или во время сна, что приводит к непреодолимой необходимости двигать ногами. Ощущения чаще всего возникают в ногах (в стопе, голени, области колена, иногда в бедре или во всей конечности), редко в руках и ногах. Обычно симптомы возникают в обеих конечностях, хотя и могут преобладать на одной стороне. Синдром периодических движений конечностями характеризуется эпизодами повторяющихся, стереотипных движений во сне. Движения обычно происходят в ногах и состоят из разгибания большого пальца в сочетании с частичным сгибанием колена, а иногда и бедра; в ряде случаев вовлекаются и руки [5]. Чаще всего указанные синдромы диагностируются у взрослых пациентов, однако имеются данные о достаточной распространенности этих нарушений и среди детей: синдром беспокойных ног наблюдается с частотой до 2%, синдром периодических движений конечностями — до 10% [58].

Нередко синдромы беспокойных ног и периодических движений конечностями неверно трактуются как «боли, связанные с ростом». Как и у взрослых, у детей проявления синдрома беспокойных ног усиливаются на фоне снижения двигательной активности. Кратковременные, повторные сокращения мышц нижних конечностей наблюдаются преимущественно в 1-й и 2-й стадиях фазы медленного сна. Такие эпизоды сопровождаются частыми реакциями пробуждения и полными пробуждениями ребенка, что приводит к фрагментации ночного сна. Фрагментированный ночной сон может сопровождаться повышенной дневной сонливостью. Могут формироваться и нейроповеденческие последствия синдромов беспокойных ног и периодических движений конечностями, что в большинстве исследований описыва-

ется как симптоматика синдрома дефицита внимания и гиперактивности. По данным некоторых исследователей, 64% детей, обследованных по поводу синдрома дефицита внимания и гиперактивности, имели клинические и полисомнографические признаки синдромов беспокойных ног или периодических движений конечностями [58]. Выявление синдрома периодических движений конечностями сочеталось с указаниями родителей на сопротивление ребенка укладыванию спать и ночные пробуждения. Общим звеном патогенеза синдрома дефицита внимания и гиперактивности и синдромов беспокойных ног и периодических движений конечностями является дисфункция церебральных и периферических дофаминергических систем. Кроме того, способствовать возникновению указанных нарушений могут железодефицитные состояния, поскольку железо участвует в образовании тирозингидроксилазы — фермента, необходимого для синтеза дофамина [59]. Тот факт, что в патогенезе синдрома беспокойных ног, синдрома периодических движений конечностями и синдрома дефицита внимания и гиперактивности лежит дефицит дофаминергических систем, делает весьма вероятным сочетание указанных патологических состояний, что подтверждается фактическими данными. Лечение таких детей агонистами дофамина и препаратами железа способствовало не только снижению проявлений синдрома периодических движе-

ний конечностями, но и уменьшению выраженности синдрома дефицита внимания и гиперактивности, устойчивых к традиционному применению психостимулирующих препаратов [58].

Предложена модель, обосновывающая комплексные связи расстройств сна и нейроповеденческих/эмоциональных нарушений у детей [60] (см. рисунок).

Таким образом, даже умеренное улучшение качества сна и нормализация его продолжительности могут оказать существенное влияние на нейроповеденческие и эмоциональные характеристики ребенка. Следовательно, любой ребенок, обращающийся за медицинской и психологической консультацией по поводу нарушения успеваемости, снижения внимания, нарушения поведения и эмоциональных расстройств, должен тщательно обследоваться на предмет наличия сопутствующих нарушений сна. Такая информация должна собираться активно, поскольку родители и дети могут не придавать значения этим фактам. При этом необходимо выявлять признаки таких нарушений, как сопротивление ребенка укладыванию спать и запоздание наступления сна, частые и/или продолжительные эпизоды ночных бодрствований, регулярность наступления сна, общая продолжительность сна, наличие храпа и/или иных вариантов нарушений дыхания во время сна, ночные страхи и кошмары, повышенная дневная сонливость.

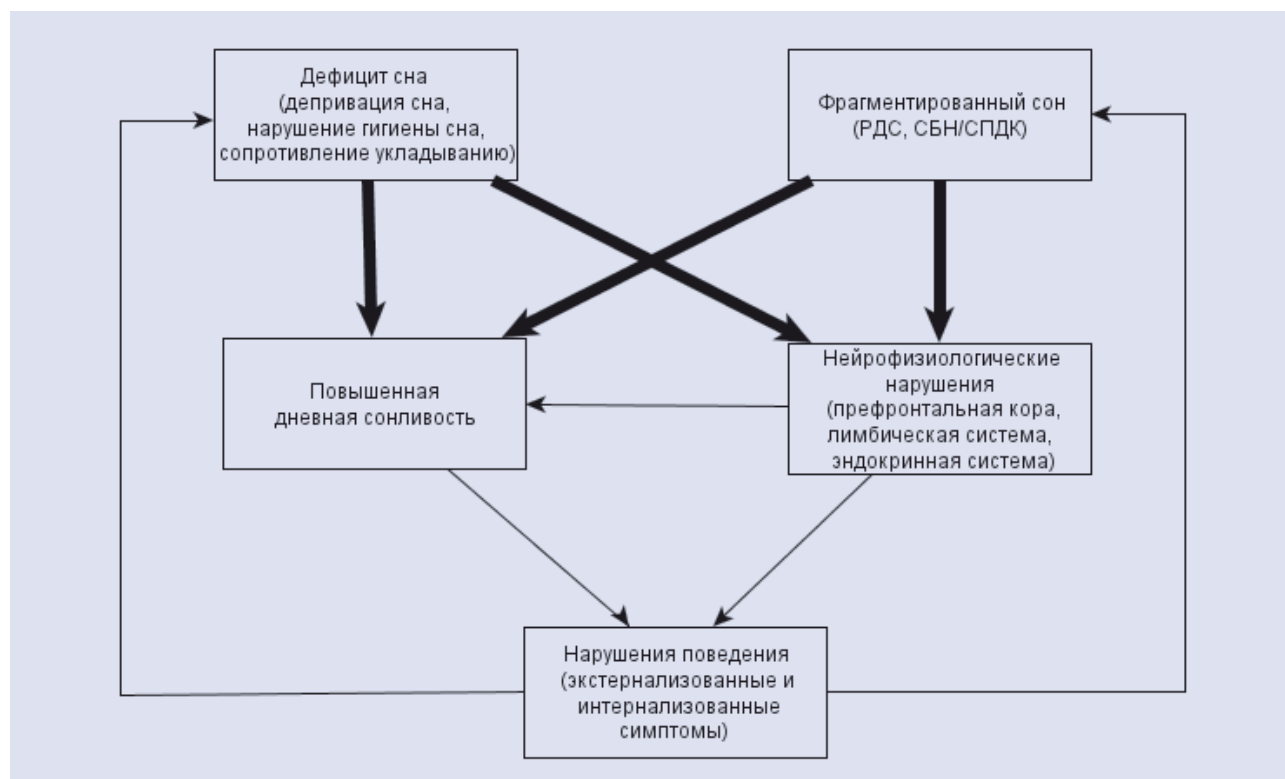


Рисунок. Модель связи расстройств сна и нарушений поведения у детей (по [60] с модификациями).

РДС — расстройства дыхания во время сна; СБН — синдром беспокойных ног; СПДК — синдром периодических движений конечностями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kelmanson I.A. Disturbed sleep and emotional reactivity in 5-year-old children. *Somnologie* 2013; 17: 1: 49–56.
2. Nixon G.M., Thompson J.M., Han D.Y. et al. Short sleep duration in middle childhood: risk factors and consequences. *Sleep* 2008; 31: 1: 71–78.
3. Schultz D., Izard C.E., Bear G. Children's emotion processing: relations to emotionality and aggression. *Dev Psychopathol* 2004; 16: 2: 371–387.
4. Baglioni C., Spiegelhalter K., Lombardo C., Riemann D. Sleep and emotions: a focus on insomnia. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 4: 227–238.
5. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Избранные лекции по сомнологии. М: Медфорум 2013; 430. (Levin Ya.I., Poluektov MG. Selected lectures on somnology. Moscow: Medforum 2013; 430.)
6. Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста. Ст-Петербург: Элби—Ст-Петербург 2006; 292. (Kelmanson I.A. Sleep and breathing in young children. St-Petersburg: Elbi-St-Petersburg 2006; 292)
7. Вербицкий Е.В. Сон и тревожность. Ростов-на-Дону: Изд-во ЮНЦ РАН 2008; 340. (Verbitsky E.V. Sleep and anxiety. Rostov-on-Don: South Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences Publisher 2008; 340.)
8. Roy-Byrne P.P., Uhde T.W., Post R.M. Effects of one night's sleep deprivation on mood and behavior in panic disorder. Patients with panic disorder compared with depressed patients and normal controls. *Arch Gener Psych* 1986; 43: 9: 895–899.
9. Кельмансон И.А. Закономерности психомоторного развития и риск нарушений сна у детей второго полугодия жизни. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 5: 57–61. (Kelmanson I.A. The patterns of psychomotor development and the risk of sleep disorders in infants at the second half of the first year of life. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 5: 57–61.)
10. Alfano C.A., Mellman T.A. Sleep in anxiety disorders. In: J.W.Winkelman, D.T.Plante (eds). *Foundations of psychiatric sleep medicine*. London: Cambridge University Press 2010; 286–297.
11. Muris P., Merckelbach H., Ollendick T.H. et al. Children's nighttime fears: parent-child ratings of frequency, content, origins, coping behaviors and severity. *Behav Res Ther* 2001; 39: 1: 13–28.
12. Forbes E.E., Bertocci M.A., Gregory A.M. et al. Objective sleep in pediatric anxiety disorders and major depressive disorder. *J Am Acad Child Adol Psychiat* 2008; 47: 2: 148–155.
13. Say How O., Wickramaratne P., Min T., Weissman M.M. Early childhood sleep and eating problems as predictors of adolescent and adult mood and anxiety disorders. *J Affective Dis* 2006; 96: 1: 1–8.
14. Yoo S.S., Gujar N., Hu P. et al. The human emotional brain without sleep—a prefrontal amygdala disconnect. *Current biology: CB* 2007; 17: 20: R877–878.
15. Zohar D., Tzischinsky O., Epstein R., Lavie P. The effects of sleep loss on medical residents' emotional reactions to work events: a cognitive-energy model. *Sleep* 2005; 28: 1: 47–54.
16. El-Sheikh M., Buckhalt J.A. Vagal regulation and emotional intensity predict sleep problems children's sleep problems. *Dev Psychobiol* 2005; 46: 4: 307–317.
17. Forbes E.E., Williamson D.E., Ryan N.D. Peri-sleep-onset cortisol levels in children and adolescents with affective disorders. *Biol Psychiat* 2006; 59: 1: 24–30.
18. Scher A., Hall W.A., Zaidman-Zait A., Weinberg J. Sleep quality, cortisol levels, and behavioral regulation in toddlers. *Dev Psychobiol* 2010; 52: 1: 44–53.
19. Warren S.L., Gunnar M.R., Kagan J. et al. Maternal panic disorder: infant temperament, neurophysiology, and parenting behaviors. *J Am Acad Child Adol Psychiat* 2003; 42: 7: 814–825.
20. Buckley T.M., Schatzberg A.F. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 5: 3106–3114.
21. Dahl R.E. The regulation of sleep and arousal: Development and psychopathology. *Development Psychopathol* 1996; 8: 1: 3–27.
22. Borbely A.A., Tobler I., Loepfe M. et al. All-night spectral analysis of the sleep EEG in untreated depressives and normal controls. *Psychiat Res* 1984; 12: 1: 27–33.
23. Emslie G.J., Armitage R., Weinberg W.A. et al. Sleep polysomnography as a predictor of recurrence in children and adolescents with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 2: 159–168.
24. Rao U., Hammen C.L., Poland R.E. Risk markers for depression in adolescents: sleep and HPA measures. *Neuropsychopharmacol* 2009; 34: 8: 1936–1945.
25. Gillin J.C., Sitaram N., Mendelson W.B. Acetylcholine, sleep, and depression. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 3: 211–219.
26. Duman R.S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiat* 2002; 17: Suppl 3: 306–310.
27. Chamberlain S.R., Sahakian B.J. Cognition in mania and depression: psychological models and clinical implications. *Curr Psychiat Rep* 2004; 6: 6: 451–458.
28. Salomon R.M., Ripley B., Kennedy J.S. et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biol Psychiat* 2003; 54: 2: 96–104.
29. Pandi-Perumal S.R., Kramer M. Sleep and mental illness. Cambridge—New York: Cambridge University Press 2010; 430.
30. Arendt J. Melatonin: a new probe in psychiatric investigation? *Br J Psychiat* 1989; 155: 585–590.
31. Kelmanson I.A. Temperament and sleep characteristics in two-month-old Infants. *Sleep Hypnosis* 2004; 6: 2: 67–73.
32. Chervin R.D., Archbold K.H., Dillon J.E. et al. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2002; 109: 3: 449–456.
33. Wolfson A.R., Carskadon M.A. Sleep schedules and daytime functioning in adolescents. *Child Devel* 1998; 69: 4: 875–887.
34. Morrison D.N., McGee R., Stanton W.R. Sleep problems in adolescence. *J Am Acad Child Adol Psychiat* 1992; 31: 1: 94–99.
35. Lecendreux M., Konofal E., Bouvard M. et al. Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiat All Disciplines* 2000; 41: 6: 803–812.
36. Van der Heijden K.B., Smits M.G., Van Someren E.J. et al. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adol Psychiat* 2007; 46: 2: 233–241.
37. Gruber R., Sadeh A. Sleep and neurobehavioral functioning in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and no reported breathing problems. *Sleep* 2004; 27: 2: 267–273.
38. Bell-McGinty S., Habeck C., Hilton H.J. et al. Identification and differential vulnerability of a neural network in sleep deprivation. *Cerebral Cortex* 2004; 14: 5: 496–502.
39. Ali N.J., Pitson D., Stradling J.R. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediat* 1996; 155: 1: 56–62.
40. Beebe D.W., Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002; 11: 1: 1–16.
41. Barry R.J., Johnstone S.J., Clarke A.R. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2: 184–198.

42. *vandenBerg J., Neely G., Nilsson L. et al.* Electroencephalography and subjective ratings of sleep deprivation. *Sleep Med* 2005; 6: 3: 231–240.
43. *Drummond S.P., Brown G.G., Gillin J.C. et al.* Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature* 2000; 403: 6770: 655–657.
44. *Mesulam M.M.* Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990; 28: 5: 597–613.
45. *Arnsten A.F., Li B.M.* Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiat* 2005; 57: 11: 1377–1384.
46. *Zang Y.F., He Y., Zhu C.Z. et al.* Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Devel* 2007; 29: 2: 83–91.
47. *Kelmanson I.A.* Snoring, noisy breathing in sleep and daytime behaviour in 2–4-month-old infants. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 10: 734–739.
48. *O'Brien L.M., Mervis C.B., Holbrook C.R. et al.* Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics* 2004; 114: 1: 44–49.
49. *Mulvaney S.A., Goodwin J.L., Morgan W.J. et al.* Behavior problems associated with sleep disordered breathing in school-aged children--the Tucson children's assessment of sleep apnea study. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 3: 322–330.
50. *Katz E.S., D'Ambrosio C.M.* Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Medicine* 2010; 31: 2: 221–234.
51. *Gozal D., Pope D.W.* Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatrics* 2001; 107: 6: 1394–1399.
52. *LeBourgeois M.K., Avis K., Mixon M. et al.* Snoring, sleep quality, and sleepiness across attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes. *Sleep* 2004; 27: 3: 520–525.
53. *Xu W., Chi L., Row B.W. et al.* Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004; 126: 2: 313–323.
54. *Gozal D., Crabtree V.M., Sans Capdevila O. et al.* C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Res Crit Care Med* 2007; 176: 2: 188–193.
55. *Halbower A.C., Mahone E.M.* Neuropsychological morbidity linked to childhood sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 2: 97–107.
56. *Lewin D.S., Rosen R.C., England S.J., Dahl R.E.* Preliminary evidence of behavioral and cognitive sequelae of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Medicine* 2002; 3: 1: 5–13.
57. *Huang Y.S., Guilleminault C., Li H.Y. et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. *Sleep Med* 2007; 8: 1: 18–30.
58. *Picchiatti D.L., Picchiatti M.A.* Restless legs syndrome: what have we learned from prevalence studies and how will incidence studies further clinical knowledge? *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 2: 125–126.
59. *Allen R.P.* Race, iron status and restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002; 3: 6: 467–468.
60. *Hodges K.E., Felt B.T., Giordani B.J., Chervin R.D.* Behavioral morbidity in pediatric sleep-disordered breathing. In: L. Kheirandish-Gozal, D. Gozal (eds). *Sleep disordered breathing in children*. New York: Humana Press 2012; 427–440.

Поступила 08.02.14

Дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью

А.В. Дегтярева, И.В. Никитина, И.В. Орловская, Е.Ю. Захарова, Г.В. Байдакова, О.В. Ионов, Д.Ю. Амирханова, А.В. Левадная

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency

A.V. Degtyareva, I.V. Nikitina, I.V. Orlovskaya, E.Yu. Zakharova, G.V. Baidakova, O.V. Ionov, D.Yu. Amirkhanova, A.V. Levadnaya

V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow; Medical Genetics Research Center, Moscow

Представлено клиническое наблюдение ребенка с тяжелой младенческой формой редкого наследственного заболевания: дефицита ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью. В основе заболевания лежит нарушение процесса митохондриального β -окисления длинноцепочечных жирных кислот. В результате накопления ацил-КоА-производных жирных кислот происходит токсическое воздействие на сердечную мышцу и проводящую систему сердца, печень, скелетные мышцы и другие органы. Характерно развитие гипогликемии. Лечение в остром периоде заключается в немедленном прекращении поступления длинноцепочечных триглицеридов, обеспечении организма среднецепочечными триглицеридами и коррекции гликемии. В нашем наблюдении ребенок родился в срок в удовлетворительном состоянии в семье с отягощенным анамнезом (первый ребенок внезапно умер в возрасте 3,5 мес). Заболевание манифестировало в возрасте 2 сут жизни брадикардией и остановкой сердца. Клинический симптомокомплекс также включал гепатомегалию, эпизоды гипогликемии, лактат-ацидоз, повышение уровня ферментов цитолиза и креатинфосфокиназы в крови. Диагноз был заподозрен на основании высокого уровня ацилкарнитинов в крови (прежде всего $C_{14:1}$) и подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. На фоне посиндромной терапии и лечебного питания отмечалось купирование патологического состояния. К двухлетнему возрасту физическое, моторное и психоречевое развитие ребенка соответствовало возрасту, хотя отмечался правосторонний гемипарез легкой степени выраженности. Таким образом, своевременное начало терапии определяет благоприятный прогноз заболевания даже в случае тяжелых младенческих форм.

Ключевые слова: дети, новорожденные, митохондриальное β -окисление, дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью, аритмии, ацилкарнитины, свободный карнитин, лечение, среднецепочечные триглицериды.

The paper describes a case of a baby with a severe infant form of very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, a very rare genetic disorder. The basis for the disease is a disorder of mitochondrial β -oxidation of long-chain fatty acids. Accumulation of acyl-CoA-derived fatty acids causes a toxic effect on the myocardium and cardiac conduction system, liver, skeletal muscles, and other organs. The development of hypoglycemia is typical. Treatment in the acute period involves the immediately ceased delivery of long-chain triglycerides, the provision of the body with medium-chain triglycerides, and the correction of glycemia. In our observation the baby was born at term with a satisfactory condition in a family with a poor history (the first baby had suddenly died at the age of 3,5 months). The disease manifested itself as bradyarrhythmia and cardiac arrest on day 2 of life. The clinical symptom complex also included hepatomegaly, hypoglycemic episodes, lactate acidosis, and elevated blood levels of cytolytic enzymes and creatine phosphokinase. The diagnosis was suspected on the basis of the high blood values of acylcarnitines (primarily $C_{14:1}$) and verified by a molecular genetic examination. Syndrome therapy and dietotherapy resulted in the abolishment of the abnormality. At the age of 2 years of life, the infant's physical, motor, mental, and speech development corresponded to his age although he had mild right-sided hemiparesis. Thus, timely therapy determines the favorable prognosis of the disease even in its severe infant forms.

Key words: babies, neonatal infants, mitochondrial β -oxidation, very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, arrhythmias, acylcarnitines, free carnitine, treatment, medium-chain triglycerides.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:41–47

Адрес для корреспонденции: Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., зав. научно-консультативным педиатрическим отделением Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова
Амирханова Дженнета Юнусовна — врач-невролог того же отделения
Левадная Анна Викторовна — к.м.н., врач-неонатолог того же отделения
Никитина Ирина Владимировна — к.м.н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии того же учреждения

Ионов Олег Вадимович — к.м.н., зав. тем же отделением
Орловская Ирина Владимировна — к.м.н., ст.н.с. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей того же учреждения
117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н. зав. лабораторией наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра РАМН
Байдакова Галина Викторовна — к.б.н., ст.н.с. той же лаборатории
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью (VLCAD — от англ. very long-chain acyl-CoA dehydrogenase) — аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение процесса окисления митохондриальных длинноцепочечных жирных кислот. Частота встречаемости в среднем составляет 1:30 000 новорожденных [1–3]. Однако в последние годы этот показатель увеличился в связи с включением данного заболевания в неонатальный скрининг [4]. В настоящее время описано около 400 случаев болезни [5]. В нашей стране первый лабораторно подтвержденный случай заболевания описан в 2008 г. [6]. Ген, кодирующий VLCAD, был впервые идентифицирован в 1995 г. [7], позже была доказана корреляция генотипа с фенотипом [8]. Ген *ACADVL* картирован на 17p.13.

Патогенез патологических изменений обусловлен нарушением процесса расщепления жирных кислот путем β -окисления в митохондриальном матриксе и, как следствие, возникновением дефицита конечного продукта — АТФ. Длинноцепочечная ацил-коэнзим А дегидрогеназа относится к ФАД-зависимым оксидоредуктазам, находится на внутренней поверхности митохондриальной мембраны и катализирует окисление ацил-коэнзим А до 2,3-дегидроацил-КоА. Дефицит VLCAD ведет к нарушению продукции энергии из жирных кислот. Этот путь образования энергии за счет высвобождения эндогенных запасов липидов в организме включается при усилении процессов катаболизма: во время болезни, голодания, физической нагрузки, при хирургическом вмешательстве и т. д. [9].

В первую очередь поражаются органы, которые в качестве источника энергии используют длинноцепочечные жирные кислоты: сердце, печень и скелетная мускулатура [10]. В результате накопления ацил-КоА-производных жирных кислот с очень длинной цепью происходит токсическое воздействие на сердечную мышцу и проводящую систему сердца (формируются нарушения сердечного ритма, гипертрофическая кардиомиопатия), печень (жировая инфильтрация, панлобулярный стеатоз), скелетные мышцы (мышечная гипотония, миоглобинурия, повышение активности креатинкиназы). Кроме того, отмечается нарушение обмена карнитина (истощение тканевого и плазменного карнитина с увеличением концентрации ацилкарнитинов) и нарушение синтеза кетонов в печени [11].

Заболевание характеризуется генетической гетерогенностью и проявляется тремя основными клиническими фенотипами [8, 9]: легким фенотипом (миопатическая форма), среднетяжелым (печеночная, или гипокетотически-гипогликемическая форма) и тяжелым младенческим фенотипом (сердечная и полиорганная формы). Возраст появления симпто-

мов и тяжесть клинических проявлений различаются у пациентов в зависимости от варианта течения заболевания [8].

У пациентов с легким фенотипом (миопатическая форма) дефицит VLCAD может протекать бессимптомно и проявляться только в случае очень тяжелых катаболических нарушений и серьезных интеркуррентных заболеваний [9]. Клинически отмечается миалгия, мышечная слабость и миоглобинурия [1, 12, 13].

Основными клиническими симптомами у детей со среднетяжелым фенотипом (печеночная, или гипокетотически-гипогликемическая форма) являются гипогликемия, поражение печени и скелетной мускулатуры. Тогда как нарушения сердечного ритма и кардиомиопатия отмечаются редко [1, 14].

Наиболее распространенной формой заболевания является тяжелый младенческий фенотип (сердечная и полиорганная формы) с ранней манифестацией и высокой смертностью [15]. При этих формах отмечается почти нулевая ферментативная активность, а клинически превалирует поражение сердца в виде тяжелых нарушений ритма и/или выраженной кардиомиопатии [8]. Характерно также появление рвоты, дегидратации, гепатомегалии, повышения показателей печеночных проб, миалгии, плеврального и перикардального выпота. Развивается гипераммониемия и некетотическая гипогликемия, метаболический ацидоз, гиперурикемия, миоглобинурия. Отмечаются судороги и признаки угнетения сознания вплоть до сопора и комы, что обусловлено сочетанием гипогликемии и гипераммониемии [1].

Диагноз устанавливается на основании обнаружения повышенного уровня ряда ацилкарнитинов и низкого уровня свободного карнитина в крови [16] и подтверждается молекулярно-генетическим исследованием. Наиболее характерным является повышение уровня плазменных ацилкарнитинов $C_{14:0}$, $C_{14:1}$, $C_{16:0}$, $C_{16:1}$, $C_{16:2}$, $C_{18:0}$, $C_{18:1}$, $C_{18:2}$, среди которых преобладает $C_{14:1}$. Данные показатели исследуются в пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии. В настоящее время во многих странах проводится массовый скрининг на данное заболевание, что позволяет выявлять бессимптомные случаи у новорожденных детей [9]. Дополнительное диагностическое значение могут иметь результаты морфологического исследования мышц, при котором прослеживаются некротические очаги и регенеративные изменения, отражающие протекающие процессы рабдомиолиза. При гистологическом исследовании биоптата печени могут отмечаться неспецифические изменения в виде стеатоза гепатоцитов.

Лечение заключается в немедленном прекращении поступления длинноцепочечных триглицеридов и обеспечении организма среднецепочечными триглицеридами [10, 17, 18]. Общие диетические рекомендации заключаются в частом кормлении ребенка,

направленном на недопущение длительного голодания, при котором активируется липолиз.

Согласно консенсусу, принятому рабочей группой по лечению дефицита VLCAD (2009 г.), в период новорожденности рекомендуемый промежуток между кормлениями днем составляет 3 ч, после месячного возраста и до 7 лет — 4 ч. Рекомендуемые ночные промежутки между кормлениями в период новорожденности — 3 ч, в первом полугодии жизни — 4 ч, во втором полугодии — 6 ч, в возрасте от 1 года и старше — 10 ч. Необходимо помнить о том, что при физических нагрузках, метаболических стрессах, интеркуррентных заболеваниях промежутки между приемами пищи должны быть короче. При условии удовлетворительного питания ребенка допускается увеличение ночного промежутка до 6 ч уже с 3-месячного возраста и до 8 ч с возраста 6 мес жизни под контролем уровня сахара в крови [9].

Диетические рекомендации различаются в зависимости от типа течения заболевания. При клинически выраженном дефиците VLCAD противопоказано кормление грудью или стандартными питательными смесями, возможно применение только специализированных лечебных смесей с низким содержанием жиров:

Monogen (производство Nutricia, SHS); 90% жиров представлены среднецепочечными триглицеридами (1,89 г на 100 мл смеси), содержание длинноцепочечных триглицеридов — 0,21 г/100 мл;

смесь Basic-f (Milupa); содержание среднецепочечных триглицеридов — 2 г/100 мл, длинноцепочечных триглицеридов — 0,06 г/100 мл.

Требуется добавление незаменимых жирных кислот (3,5 г/сут). После 4 мес жизни показано введение прикорма, при этом рекомендовано ограничение поступления длинноцепочечных жирных кислот до 25–30% от общего количества энергии, 20% калорийности должно обеспечиваться среднецепочечными триглицеридами, 3–4% — незаменимыми жирными кислотами [9, 19].

Согласно рекомендациям, принятым обществом нутрициологов Германии, Австрии и Швейцарии [20], в дошкольном возрасте потребление длинноцепочечных триглицеридов пациентами должно составлять не более 40–45% от общего количества энергии, а в более старшем возрасте — 30–35%. При такой диете необходимо дополнительное поступление незаменимых жирных кислот, в том числе альфа-линоленовой (омега-3) и гамма-линоленовой (омега-6), которые в оптимальном соотношении содержатся в ореховом, соевом и пшеничном маслах и рекомендованы в количестве 3,5 г/сут до 4-месячного возраста, 5 г/сут до года жизни, 6 г/сут до 4 лет и 10 г/сут после 4 лет.

Дети с бессимптомным течением дефицита VLCAD, т.е. при выявлении заболевания в рамках

неонатального скрининга или диагностике в более старшем возрасте нуждаются в особых рекомендациях на случай манифестации заболевания при тяжелом стрессе или катаболических ситуациях. В качестве базового питания в раннем возрасте, до 4 мес жизни возможно кормление грудью или стандартной питательной смесью в сочетании с лечебной смесью с низким содержанием жиров в соотношении 1:1. После достижения возраста 4 мес возможно введение прикорма, при этом потребление жиров должно быть ограничено до 30–40% всей калорийности, а 10–15% энергии должны поступать от среднецепочечных триглицеридов [9]. В условиях катаболизма с целью профилактики и лечения гипогликемии целесообразно обогащение питания глюкозными полимерами и кукурузным крахмалом. Дополнительное введение минеральных веществ или витаминов показано только в случае недостаточного питания или лабораторно доказанного снижения концентрации жирорастворимых витаминов или минеральных веществ в крови [9].

Вопрос о дополнительной дотации L-карнитина до сих пор остается открытым в связи с отсутствием четких данных об эффективности данного лечения. Кроме того, показано, что при назначении L-карнитина, участвующего в мембранном транспорте жирных кислот в митохондрии, может усиливаться образование токсичных промежуточных продуктов их синтеза. В связи с этим назначение L-карнитина оправдано только в случае выраженного снижения уровня свободного карнитина в крови [21, 22].

При лечении необходимо мониторировать уровень глюкозы, креатинкиназы, трансаминаз, свободного карнитина и ацилкарнитинов в крови, проводить эхо-, электрокардиографию, а также контролировать размеры и структуру печени. Эффективность лечения оценивается на основании исчезновения или уменьшения клинической симптоматики, а также по нормализации уровня креатинкиназы и трансаминаз, снижению продукции длинноцепочечных ацилкарнитинов.

При своевременном начале лечения прогноз, как правило, благоприятный. Однако ранняя манифестация при тяжелых формах и вариабельность клинической картины затрудняют раннюю диагностику и обуславливают высокую смертность. В настоящее время катamnестическое наблюдение за больными детьми ограничивается 5–10 годами. При неадекватном лечении могут развиваться тяжелые поражения ЦНС, сердца и печени [9].

В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Ребенок родился от соматически здоровой женщины 26 лет, от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания во II триместре, от 2-х родов в срок. Первая беременность 5 лет назад закончилась родами в срок, родилась здоровая девочка, которая

в возрасте 3,5 мес скоропостижно умерла.

Состояние пробанда при рождении удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела 3570 г, длина 51 см. После рождения девочка из родильного зала была переведена в детское физиологическое отделение. В течение 1-х суток жизни состояние ребенка оценивалось как удовлетворительное. Уровень церебральной активности был достаточным, на осмотр реагировала адекватно. Кормилась грудным молоком в сочетании с молочной смесью, сосала охотно, назначенный объем энтерального кормления усваивала.

В возрасте 1 сут 2 ч жизни при плановом осмотре ребенка врачом неонатологом физиологического отделения отмечено резкое ухудшение состояния за счет развития брадиаритмии (частота сердечных сокращений менее 60 в минуту) с последующей остановкой сердечной деятельности. Клинически отмечалась вялость, мышечная гипотония, гипорефлексия, адинамия, выраженная бледность кожных покровов, сменившаяся разлитым цианозом. Были начаты реанимационные мероприятия: искусственная вентиляция легких, непрямой массаж сердца, эндотрахеальное введение раствора адреналина, внутривенное введение адреналина, физиологического раствора, преднизолона и гидрокарбоната натрия. При проведении реанимационных мероприятий обращала на себя внимание длительно сохранявшаяся брадикардия, мышечная атония, выраженные микроциркуляторные нарушения. Устойчивый сердечный ритм восстановился только через 20 мин после начала реанимационных мероприятий, появились единичные судорожные вдохи. В дальнейшем продолжена посиндромная терапия, включавшая управляемую лечебную гипотермию («Full body» гипотермия), антибактериальную терапию, продолжена искусственная вентиляция легких в режиме постоянной принудительной вентиляции, налажена инфузионная, кардиотоническая терапия, парентеральное питание, с церебропротекторной целью начато введение цитофлавина. В возрасте полутора суток жизни манифестировали клонические судороги в конечностях, подергивания мимической мускулатуры, была подключена противосудорожная терапия.

При обследовании выявлено повышение уровня маркеров воспаления: прокальцитонина до 11,6 нг/мл, лейкоцитоз до $58,5 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, признаки активации внутрисосудистого свертывания и повышение уровня Д-димеров до 2265 мкг/л. Однако очагов инфекции не обнаружено, посевы крови и мочи были отрицательными, уровень С-реактивного белка в норме (2,56 мг/л).

При нейросонографии отмечались признаки отека головного мозга, вазоспазма и гипоперфузии в сосудах. По данным мониторинга церебральных функ-

ций мозга изолиния фиксировалась в течение 4,5 ч, затем биоэлектрическая активность мозга начала восстанавливаться, произошла трансформация изолинии сначала в низкоамплитудную кривую, а затем — в высокоамплитудную с элементами судорожной активности.

Ультразвуковое исследование показало умеренное увеличение размеров печени и почек, нарушения системного кровотока в виде явлений вазоспазма в сосудах почек. По результатам биохимического анализа крови обнаружено повышение уровня мочевины до 13,5 ммоль/л, креатинина до 153,1 мкмоль/л, эпизоды гипогликемии от 0,6 до 2,4 ммоль/л, гипокальциемия до 1,63 ммоль/л, значительное повышение активности креатинфосфокиназы (1670 Е/л при норме до 177 Е/л) и трансаминаз (аланинаминотрансферазы — 650 Е/л, аспартатаминотрансферазы — 880 Е/л, при норме до 40 Е/л), выраженные проявления метаболического лактат-ацидоза (ВЕ — 18,8 ммоль/л, лактат до 12,9 ммоль/л).

При эхокардиографии обнаружено открытое овальное окно, выраженное снижение величин сердечного выброса; убедительных данных о наличии врожденного порока сердца получено не было. Холтеровское мониторирование суточной ЭКГ выявило синусовую аритмию, эпизоды снижения сердечного ритма и атриовентрикулярной диссоциации с удлинением интервала Q—T.

По данным рентгенографии отмечалась картина смешанного полнокровия легких, усиление бронхососудистого рисунка. На основании результатов выполненного обследования был поставлен предварительный диагноз: врожденная пневмония.

Однако, учитывая данные анамнеза (скоропостижная смерть первого ребенка в возрасте 3,5 мес от неустановленной причины), ухудшение состояния ребенка после светлого промежутка (ребенок родился в срок в удовлетворительном состоянии), стойкий лактат-ацидоз, эпизоды гипогликемии, а также выраженные расстройства сердечного ритма, дифференциальный диагноз проводился между врожденными метаболическими нарушениями, кардиальной патологией (нарушения ритма сердца, удлинение интервала Q—T) и эндокринными заболеваниями (гипогликемический синдром, недостаточность коры надпочечников).

На фоне посиндромной терапии наблюдалась стабилизация состояния ребенка. Спустя 72 ч была завершена управляемая лечебная гипотермия, снижены параметры проводимой искусственной вентиляции легких. Лейкоцитоз в повторном клиническом анализе крови также снизился с $58,5 \cdot 10^9/\text{л}$ до $37,9 \cdot 10^9/\text{л}$. Сохранялась гепатомегалия до +4 см. В возрасте 5 сут жизни отмечалась нормализация уровня лактата в крови, купировались явления метаболического ацидоза, была отменена кардиотоническая поддер-

жка, сохранялись проявления судорожного синдрома. На 6-е сутки жизни начато энтеральное кормление молочной смесью.

В процессе дальнейшего обследования исключена эндокринная и первичная кардиальная патология. При исследовании спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови, а также органических кислот в моче выявлены изменения, свидетельствующие о высокой вероятности врожденного метаболического нарушения из группы дефектов β -окисления жирных кислот: дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью. Отмечалось повышение уровня следующих ацилкарнитинов в крови (в мкмоль/л): C_{14} —3,45 (норма 0—0,5), $C_{14:1}$ —5,34 (норма 0—0,33), C_{16} —10,58 (норма 0,2–3,9), $C_{16:1}$ —2,33 (норма 0—0,32), C_{18} —3,57 (норма: 0,1—1,8).

Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, выполненным в лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН. Проведено полное секвенирование гена *ACADVL*. Обнаружены следующие мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: делеция четырех нуклеотидов с.931_934delTTCT и мутация с.1843 C>T, приводящая к замене аминокислоты на стоп-кодон р.Arg615Term. Нонсенс-мутация описана в базе данных по мутациям HGMD (Human Gene Mutation Database). Выявленная делеция ранее не описана, но ее патогенность не вызывает сомнений, поскольку она приводит к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона.

Ребенок был переведен на энтеральное кормление смесью с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов, из парентерального питания исключены жировые эмульсии, продолжен контроль уровня гликемии, печеночных тестов, показателей креатинфосфокиназы, лактата и кислотно-основного состояния крови в динамике (см. таблицу). Показатели кислотно-основного состояния и лактата оставались в пределах нормы, отмечалось однократное снижение уровня глюкозы в крови, уровень трансаминаз и креатинфосфокиназы постепенно нормализовался, размеры печени уменьшились до 3 см.

Сохранялись периодические индуцированные

судороги в конечностях. По данным повторного мониторинга церебральных функций мозга была зарегистрирована положительная динамика, однако продолжали отмечаться периодические высокоамплитудные всплески, морфологически сходные с паттернами судорожной активности. Противосудорожная терапия фенobarбиталом в дозе 10 мг/кг в сутки по рекомендации невролога была продолжена.

В возрасте 12 сут ребенок был экстубирован и переведен на спонтанное дыхание, в дополнительном кислороде не нуждался, расширился объем энтерального кормления, которое проводилось смесью с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов (50%) с интервалом 2—2,5 ч днем и 3 ч ночью. Показатели гликемии и уровня лактата находились в пределах нормативных значений.

С 14-х суток жизни в связи с отсутствием проявлений судорожного синдрома было начато снижение дозы антиконвульсантов. Препараты вальпроевой кислоты не использовались.

В возрасте 42 сут начато энтеральное питание специализированной лечебной смесью «Моноген» с постепенным наращиванием объема и полной отменой парентерального питания. После стабилизации состояния в возрасте 53 дней ребенок был выписан домой. Дальнейшее амбулаторное наблюдение ребенка проводилось в научно-консультативном педиатрическом отделении центра.

В процессе динамического наблюдения в течение 2 лет ребенок продолжал получать лечебное питание смесью «Моноген», прикормы вводились по возрасту за исключением продуктов, содержащих длинноцепочечные триглицериды. Кратность кормления в течение 6 мес — каждые 3 ч днем и 4 ч ночью, во втором полугодии жизни — каждые 3,5—4 ч днем и 6 ч ночью. После года жизни интервалы между кормлениями были увеличены до 4—5 ч днем и 8—10 ч ночью.

Показатели физического развития в течение всего периода наблюдения соответствовали возрасту. В течение первых 11 мес жизни у ребенка сохранялось небольшое увеличение размеров печени (+2,5—3,0 см ниже реберной дуги), при этом консистенция была в пределах нормы, что подтверждалось при ультразву-

Таблица. Основные сыровороточные показатели, контролируемые у больного ребенка в неонатальном периоде

Показатель	Норма	Возраст, сут				
		2	3	5	12	19
Глюкоза, ммоль/л	3,3—6,5	0,6	4,	2,2	4,3	3,8
АСТ, Е/л	До 40	452	330	116	27	29,4
АЛТ, Е/л	До 40	350	145	145	31	25,1
КФК, Е/л	До 177	—	1278	426,6	—	312
ГГТ, Е/л	До 50	413	—	236,6	244	140

Примечание. АСТ — аспартатаминовая трансаминаза; АЛТ — аланинаминовая трансаминаза; КФК — креатинфосфокиназа; ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза.

вуковых исследованиях. Периодически отмечалась склонность к тахикардии, однако ЭКГ была в пределах нормы. При лабораторных исследованиях эпизодов гипогликемии не отмечалось, уровень ферментов, лактата, а также показатели кислотно-основного состояния крови были в пределах нормы. К возрасту 2 лет моторное и психоречевое развитие ребенка соответствовало возрасту, отмечался синдром двигательных нарушений в виде правостороннего гемипареза легкой степени выраженности.

Контроль уровня ацилкарнитинов в крови осуществлялся каждые 2 нед в течение первых 3 мес жизни, далее с интервалом 1—2 мес в течение первого года жизни и каждые 3—4 мес на втором году жизни. В возрасте 6,5 мес отмечалось повышение уровня $C_{14:1}$ до 0,765 мкмоль/л (норма до 0,44 мкмоль/л) и снижение уровня свободного карнитина до 5,9 мкмоль/л (норма 10—135 мкмоль/л), что клинически не проявлялось. При этом содержание жиров в диете не менялось. К возрасту 7 мес отмечалась самопроизвольная нормализация данных показателей. В возрасте 1,5 лет после перенесенного ОРВИ вновь отмечалось небольшое повышение уровня $C_{14:1}$ (0,52 мкмоль/л) с последующей нормализацией. В возрасте 1 год 10 мес на фоне увеличения в рационе количества жира до 2 г/кг в сутки выявлено повышение содержания $C_{14:1}$ до 1,2 мкмоль/л и $C_{16:1}$ до 0,64 мкмоль/л, что определило необходимость уменьшения потребления жира. Все остальные анализы и данные клинического осмотра были в пределах нормы.

Таким образом, мы представили клиническое наблюдение ребенка с тяжелой ранней манифестацией редкого наследственного заболевания из группы дефектов β -окисления жирных кислот — дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью. Данное заболевание, как и многие другие врожденные метаболические нарушения, ха-

рактеризуется генетической гетерогенностью, значительной вариабельностью клинической картины и сроков манифестации, высоким риском возникновения жизнеугрожающих состояний, что определяет существенные диагностические трудности. Первый ребенок в семье умер внезапно в возрасте 3,5 мес, и с высокой вероятностью можно предполагать, что причиной его смерти явилось это же заболевание, своевременно не установленное.

В нашем наблюдении ребенок родился в срок в удовлетворительном состоянии, которое ухудшилось в возрасте 2 сут (брадиаритмия, остановка сердечной деятельности). Подобное ухудшение состояния после светлого промежутка от рождения до появления первых симптомов болезни считается характерным признаком ряда наследственных метаболических нарушений. В таких ситуациях исключительно важным является проведение первичных диагностических тестов, в числе которых исследование спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови, дающее возможность одномоментного обследования на 35 заболеваний. В нашем случае именно этот анализ позволил предположить дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью и своевременно назначить патогенетическое лечение. Несмотря на тяжесть состояния, на фоне терапии отмечалось постепенное восстановление сердечно-сосудистой и других систем, нормализация лабораторных показателей крови. К двухлетнему возрасту физическое, моторное и психоречевое развитие ребенка соответствовало возрасту, отмечался синдром двигательных нарушений в виде правостороннего гемипареза легкой степени выраженности. Представленное наблюдение демонстрирует необходимость помнить о редких врожденных нарушениях, своевременное начало терапии при которых, даже в случае тяжелых младенческих форм, определяет благоприятный прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leslie N.D., Tinkle B.T., Strauss A.W. et al. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle, 1993—2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>
2. Georgianne L.A., Van Hove J., Freedenberg D. et al. Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 3: 85—90.
3. Boneh A., Andresen B.S., Gregersen N. et al. VLCAD deficiency: pitfalls in newborn screening and confirmation of diagnosis by mutation analysis. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 2: 166—170.
4. Wilcken B., Wiley V., Hammond J. et al. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348: 2304—2312.
5. McHugh D., Cameron C.A., Abdenur J.E. et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011; 13: 3: 230—254.
6. Николаева Е.А., Шулякова И.В., Цыганкова П.Г. и др. Симптоматическая эпилепсия как проявление дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. *Рос вестн перинатол и педиат* 2008; 3: 87—91. (Nikolaeva E.A., SHulyakova I.V., TSyganokova P.G. et al. Symptomatic epilepsy as a manifestation of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ros vestn perinatol i pediat* 2008; 3: 87—91.)
7. Strauss A.W., Powell C.K., Hale D.E. et al. Molecular basis of human mitochondrial very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency causing cardiomyopathy and sudden death in childhood. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10496—10500.
8. Andresen B.S., Olpin S., Poorthuis B.J. et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very long-chain acyl-

- CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 479—494.
9. *Spiekerkoetter U., Lindner M., Santer R. et al.* Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 498—505.
10. *Ørngreen M.C., Nørgaard M.G., Sacchetti M. et al.* Fuel utilization in patients with very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol* 2004; 56: 279—283.
11. *Keeler M.A., Conlon T., Walter G. et al.* Long-term Correction of Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Mice Using AAV9 Gene Therapy. *Mol Ther* 2012; 20: 6: 1131—1138.
12. *Smelt A.H., Poorthuis B.J., Onkenhout W. et al.* Very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with adult onset. *Ann Neurol* 1998; 43: 540—544.
13. *Gregersen N., Andresen B.S., Corydon M.J. et al.* Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat* 2001; 18: 169—189.
14. *Vianey-Saban C., Divry P., Brivet M. et al.* Mitochondrial very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical characteristics and diagnostic considerations in 30 patients. *Clin Chim Acta* 1998; 269: 43—62.
15. *Mathur A., Sims H.F., Gopalakrishnan D. et al.* Molecular heterogeneity in very long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency causing pediatric cardiomyopathy and sudden death. *Circulation* 1999; 99: 1337—1343.
16. *Liang W.-C., Nishino I.* State of the art in muscle lipid diseases. *Acta Myol* 2010; 29: 2: 351—356.
17. *Tucci S., Primassin S., Veld F. et al.* Medium-chain triglycerides impair lipid metabolism and induce hepatic steatosis in very-long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD)-deficient mice. *Mol Genet Metab* 2010; 101: 40—47.
18. *Tucci S., Flögel U., Sturm M. et al.* Disrupted fat distribution and composition due to medium-chain triglycerides in mice with a β -oxidation defect. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 439—449.
19. *Botkin J.R., Clayton E.W., Fost N.C. et al.* Newborn screening technology: proceed with caution. Comment on: A Report of the American College of Medical Genetics. Report titled Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System, Submitted as public comment. *Pediatrics* 2006; 117: 5: 1793—1799.
20. *Bechthold A.* Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. German/Austrian/Swiss Nutrition Societies. *Ernährungs Umschau* 2009; 6: 346—353.
21. *Liebig M., Gyenes M., Brauers G.* Carnitine supplementation induces long-chain acylcarnitine production - studies in the VLCAD-deficient mouse. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 343—344.
22. *Primassin S., Ter V.F., Mayatepek E. et al.* Carnitine supplementation induces acylcarnitine production in tissues of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-deficient mice, without replenishing low free carnitine. *Pediatr Res* 2008; 63: 632—637.

Поступила 20.03.14

Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей

А.Н. Семьякина, В.С. Сухоруков, Т.М. Букина, М.И. Яблонская, Е.С. Меркурьева,
М.Н. Харабадзе, Е.А. Проскурина, Е.Ю. Захарова, А.В. Брыдун, П.А. Шаталов, П.В. Новиков

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

Glycogen storage disease type II (Pompe disease) in children

A.N. Semyachkina, V.S. Sukhorukov, T.M. Bukina, M.I. Yablonskaya, E.S. Merkuryeva,
M.N. Kharabadze, E.A. Proskurina, E.Yu. Zakharova, A.V. Brydun, P.A. Shatalov, P.V. Novikov

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

Представлены данные литературы, отражающие проявления, вопросы диагностики и современные методы лечения редкого (орфанного) наследственного заболевания — болезни накопления гликогена, тип II, или болезни Помпе у детей. Дана классификация заболевания. Показано, что младенческая форма является наиболее тяжелой, заканчивающейся летально, как правило, в течение 1 года жизни ребенка от сердечно-сосудистой или легочной недостаточности. Подчеркнуты основные трудности при проведении дифференциального и постановке истинного диагноза этого тяжелого заболевания. Большое внимание уделено новому патогенетическому методу лечения болезни Помпе — генно-инженерному ферментозамещающему препарату Майозайм®. Представлено собственное клиническое наблюдение ребенка с юношеской формой болезни накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе с поздним дебютом). Особое внимание уделено клинической симптоматике заболевания и методам диагностики, среди которых наиболее значимы морфологический анализ биоптата мышечной ткани методами световой и электронной микроскопии, энзимо- и ДНК-диагностика. У пробанда выявлены значительные скопления внутри лизосомального гликогена в мышечном биоптате, снижение активности кислой α -1,4-глюкозидазы в лимфоцитах до 4,2 нмоль/мг в час (норма 13,0—53,6 нмоль/мг в час), описанная в базе данных по мутациям HGMD миссенс мутация с.1000 G>A p.Gly334Ser гена GAA в гомозиготном состоянии, что подтвердило диагноз болезни Помпе.

Ключевые слова: дети, болезнь Помпе, симптоматика, энзимо- и ДНК-диагностика, ген GAA, лечение, профилактика.

The paper gives the data available in the literature, which reflect the manifestations, diagnosis, and current treatments of the rare (orphan) inherited disease glycogen storage disease type II or Pompe disease in children, as well as its classification. The infant form is shown to be most severe, resulting in death from cardiovascular or pulmonary failure generally within the first year of a child's life. Emphasis is laid on major difficulties in the differential and true diagnosis of this severe disease. Much attention is given to the new pathogenetic treatment — genetically engineered enzyme replacement drug Myozyme®. The authors describe their clinical case of a child with the juvenile form of glycogen storage disease type II (late-onset Pompe disease). Particular emphasis is laid on the clinical symptoms of the disease and its diagnostic methods, among which the morphological analysis of a muscle biopsy specimen by light and electron microscopies, and enzyme and DNA diagnoses are of most importance. The proband was found to have significant lysosomal glycogen accumulation in the muscle biopsy specimen, reduced lymphocyte acid α -1,4-glucosidase activity to 4,2 nM/mg/h (normal value, 13,0—53,6 nM/mg/h), described in the HGMD missense mutation database from 1000 G>A p.Gly334er of the GAA in homozygous state, which verified the diagnosis of Pompe disease.

Key words: children, Pompe disease, symptomatology, enzyme and DNA diagnosis, GAA gene, treatment, prevention.

Среди большой группы наследственных лизосомных болезней накопления болезнь Помпе (болезнь накопления гликогена, тип II) занимает особое место. Эта тяжелая патология имеет прогрессирующее течение, как правило, приводящее к ранним леталь-

ным исходам (младенческая форма) или инвалидизации больных, существенно снижающей качество их жизни.

Болезнь Помпе — редкое (орфанное) наследственное заболевание, впервые описанное как неонатальная форма в 1932 г. голландским патологоанатомом

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:48–55

Адрес для корреспонденции: Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., г.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии

Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., с.н.с. того же отделения

Меркурьева Елена Сергеевна — врач того же отделения

Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением

Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., руководитель отделения

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., руководитель лаборатории общей патологии того же института

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

Шаталов Петр Алексеевич — к.б.н., н.с. той же лаборатории
125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Букина Татьяна Михайловна — к.б.н., с.н.с. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН

Проскурина Елена Анатольевна — лаборант-исследователь той же лаборатории

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., руководитель той же лаборатории.
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Помпе, по имени которого патология и получила название. Традиционно выделяют три формы болезни Помпе — младенческую, или болезнь Помпе с ранним дебютом, юношескую и взрослую, обычно объединяемые в одну форму — болезнь Помпе с поздним дебютом. Из перечисленных трех форм наиболее злокачественной является младенческая, дебютирующая в первые месяцы жизни ребенка и характеризующаяся быстро прогрессирующим течением и летальным исходом от развития сердечно-легочной недостаточности или инфекций дыхательных путей, как правило, на первом году жизни.

Ювенильный, или «мышечный» вариант отличаются более поздняя манифестация болезни (детский или юношеский возраст), относительно мягкое течение и преимущественное поражение скелетной мускулатуры. Для взрослой формы заболевания типичны позднее развитие симптоматики (в 20—50 лет), медленно прогрессирующая проксимальная миопатия и наличие симптомов дыхательной недостаточности при отсутствии кардиомегалии. Однако большинство исследователей считают, что болезнь Помпе правильнее представлять не как три разные формы, а как одно заболевание со множеством вариантов, различающихся по скорости течения и продолжительности жизни.

Болезнь Помпе наследуется по аутосомно-рецессивному типу. По данным исследователей, с учетом всех форм заболевания, независимо от пола, этнической принадлежности больного и географии, его частота колеблется от 1:14 000 до 1:300 000 [1]. Младенческая и ювенильная формы довольно часто встречаются среди афроамериканцев, а также в южном Китае и на Тайване, в то время как взрослый вариант — в Голландии. В России частота встречаемости болезни Помпе неизвестна.

Заболевание обусловлено мутациями гена *GAA*, который кодирует лизосомальный фермент — кислотную α -1,4-глюкозидазу, или кислотную мальтазу, ответственную за расщепление гликогена. Ген *GAA* был открыт в 1989 г. Он локализован на длинном плече хромосомы 17, в локусе q25.2—q25.3, состоит из 20 экзонов, кодирующих последовательность из 952 аминокислот; имеет размер 20 кбайт [2].

В настоящее время в гене *GAA* описано более 360 патогенных мутаций, а также большое число полиморфных вариантов. Внутри одной семьи с одинаковыми патогенными мутациями наблюдались больные как с младенческой, так и со взрослой формой заболевания.

Фермент кислотная α -1,4-глюкозидаза синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме, его конечная сборка завершается в аппарате Гольджи; затем путем внутриклеточного транспорта посредством катионнезависимых рецепторов маннозо-6-фосфата фермент переносится в лизосому. Функция кислотной

α -1,4-глюкозидазы состоит в расщеплении в кислой среде гликозидных связей α -1,4- и α -1,6-гликогена с образованием глюкозы, которая затем активно транспортируется через мембрану лизосомы посредством специфического переносчика. Дисфункция кислотной α -1,4-глюкозидазы вследствие мутации гена *GAA* приводит к накоплению гликогена в лизосоме, появлению аутофагосом, далее к нарушению сократительной способности мышечного волокна и в конечном итоге, к гибели клетки. Симптоматика заболевания в основном определяется патологическим накоплением гликогена, данному процессу наиболее подвержены сердечные, скелетные мышцы и гладкая мускулатура, однако патогенез болезни этим не исчерпывается [3]. Например, известно, что генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) влияет на свойства мышечной ткани. Показано, что DD-генотип АПФ ассоциируется с ранним началом болезни Помпе, высокими цифрами креатинфосфокиназы, наличием мышечных болей, более тяжелым и быстро прогрессирующим течением заболевания [4].

Клиническая симптоматика болезни Помпе с ранним и поздним дебютом суммирована в таблице. Как видно из таблицы, при обеих формах в патологический процесс вовлекаются опорно-двигательный аппарат, органы дыхания и пищеварительная система, в то время как поражение сердца и сосудов характерно только для болезни Помпе с ранним дебютом.

Следует заметить, что при болезни Помпе с поздним дебютом могут встречаться такие сопутствующие проявления, которые трудно ассоциировать с данным заболеванием, особенно если симптомы остаются изолированными. Среди таких симптомов следует назвать односторонний птоз, снижение слуха, случайно обнаруженное повышение активности креатинфосфокиназы. Часто наблюдаются эктазия церебральных артерий, церебральная аневризма, макроглоссия [5, 6]. Описаны также желудочно-кишечные расстройства в виде хронической диареи, рвоты и абдоминальных болей.

Необходимо обратить внимание, что при диагностике болезни Помпе ни одно из стандартных клинико-биохимических и инструментальных исследований, используемых для идентификации нервно-мышечных заболеваний, не является абсолютным. Так, электромиография игольчатыми электродами в лучшем случае выявляет признаки первично-мышечного поражения; уровень креатинфосфокиназы обычно повышается в 2—5 раз, но может быть и нормальным. Обнаружение на ЭКГ увеличения амплитуды *QRS*, укорочение интервала *P—Q* заставляет предположить наличие кардиомиопатии. Эхокардиография выявляет расширение левого желудочка. Как и при всех других миопатиях, снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)

Таблица. Клиническая симптоматика болезни Помпе с ранним и поздним дебютом

Болезнь Помпе с ранним дебютом	Болезнь Помпе с поздним дебютом
Опорно-двигательная система	
Тяжелая, быстронарастающая мышечная слабость Генерализованная мышечная гипотония (синдром «вялого ребенка») Задержка двигательного развития	Нарастающая слабость мышц туловища и ног Нарушение походки Затруднения при подъеме по лестнице Падения из-за проблем с координацией «Крыловидные» лопатки Боль в мышцах
Дыхательная система	
Частые инфекции дыхательных систем Дыхательная недостаточность Нарушения дыхания во сне Смерть от сердечно-легочной недостаточности	Дыхательная недостаточность Ортопноэ Одышка при легкой физической нагрузке Инфекции дыхательных путей Дневная сонливость Утренняя головная боль Ночная гиповентиляция
Сердечно-сосудистая система	
Тяжелая кардиомегалия и кардиомиопатия Сердечная недостаточность	Симптомы встречаются редко
Пищеварительная система	
Проблемы при кормлении Гепатомегалия Спленомегалия Макроглоссия	Затруднение при жевании, быстрая утомляемость жевательных мышц Затруднения глотания Плохая прибавка в массе/потеря массы

при спирометрии указывает на рестриктивную дыхательную недостаточность; при этом показатели ФЖЕЛ в положении пациента лежа хуже, чем в положении сидя.

Достаточно информативным методом исследования при болезни Помпе является магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц. МРТ в режиме T1 позволяет оценить трофику мышц и выявить специфические области, где мышца подвергнута фиброзно-жировой дегенерации, что характерно для мышечных дистрофий [7].

Исследование мышечного биоптата долгое время считалось основным методом диагностики болезни Помпе. Биопсия обнаруживает вакуольную миопатию лизосомальной природы, а также накопление гликогена, подтверждаемое положительной ШИК-реакцией. Однако достаточно частые случаи ложно-отрицательных результатов, по мнению ряда авторов, понизили диагностический рейтинг гистологического исследования, но при этом оно сохраняет свою актуальность в рамках дифференциального диагноза.

В основе биохимической диагностики болезни Помпе лежит определение активности кислой α -1,4-глюкозидазы с помощью естественных или синтетических субстратов в кислой среде. Считают, что активность кислой α -1,4-глюкозидазы у ребенка с болезнью Помпе ниже 1%. Однако установлено, что степень снижения активности фермента менее выражена у подростков и взрослых лиц. Следу-

ет отметить, что корреляции между ферментативной активностью и тяжестью клинической симптоматики, по данным исследователей, не обнаружено [1].

В последнее время преимущество отдается флуорометрическому методу определения кислой α -1,4-глюкозидазы, который отличают высокая достоверность и неинвазивность. Анализ подлечит проба крови, нанесенная на промокающую бумагу в виде капли диаметром 3 мм (так называемый метод сухого кровавого пятна, от английских слов «dot blood sample», DBS), с последующим флуорометрическим анализом [8, 9].

До недавнего времени терапия болезни Помпе ограничивалась только симптоматическим лечением и профилактикой осложнений. Так, для предотвращения деминерализации костей, характерной для болезни Помпе, пациентам назначались препараты кальция и диета, обогащенная кальцием и фосфором [10].

В настоящее время основной упор делается на возможности патогенетической фармакотерапии. На сегодняшний день заместительная ферментотерапия рекомбинантным ферментом Майозайм® (алглюкозидаза альфа) является единственным доступным способом лечения болезни, одобренным международными медицинскими сообществами США и Европы в 2006 г. В России препарат был зарегистрирован 31.10. 2013 г (регистрационный номер: ЛП-002290). Международное непатентованное наи-

менованье лекарственного препарата — Алглюкозидаза альфа. Принцип заместительной энзимотерапии состоит в замещении *in situ* недостающего фермента кислой α -1,4-глюкозидазы гликопротеином, созданным при помощи генной инженерии. Введенный внутривенно заместительный гликопротеин соединяется с катионнезависимыми рецепторами маннозо-6-фосфата, который обеспечивает его внедрение в лизосому.

Более эффективным для человека оказался фермент, полученный при синтезе яйцниками китайских хомячков, и именно он был рекомендован для клинического использования. Результаты исследований на животных позволили определить оптимальную для человека дозу препарата — 20 мг на 1 кг массы тела, вводимую внутривенно 1 раз в 2 нед.

Основной задачей заместительной энзимотерапии является сохранение функциональных возможностей пациента и профилактика повреждений основных механизмов метаболизма клетки. Данные об эффективности этого вида лечения известны уже несколько лет, начиная с 2010 г. Выживаемость — главный показатель эффективности лечения пациентов. При естественном течении болезни Помпе с ранним дебютом смерть обычно наступает, как уже отмечалось, в течение первого года жизни ребенка, в то время как при назначении заместительной энзимотерапии все больные за тот же срок остались живы [11]. У большинства пациентов в результате лечения отмечено улучшение моторных функций, отсутствие необходимости вентиляционной поддержки; больные смогли освоить навыки сидения, стояния, а также ходьбы. Все исследователи единодушны в том, что чем раньше начато лечение, тем выше его эффективность [12, 13].

Основными параметрами оценки эффективности заместительной энзимотерапии у пациентов с поздним началом болезни были 6-минутный тест ходьбы и ФЖЕЛ в положении пациента сидя. Дополнительные критерии включали оценку силы скелетных мышц, двигательных функций при ходьбе по лестнице Уолтона; исследование биохимических параметров (уровень креатинфосфокиназы и антител к рекомбинантному ферменту), оценку качества жизни. Результаты показали статистически достоверное улучшение основных параметров [14].

Возможны побочные реакции на введение ферментозамещающего препарата Майозайм®. Большинство побочных реакций носило легкий характер — головная боль, местные катаральные явления со стороны носовой полости и глотки, покраснение лица, крапивница, гипергидроз, ощущение «стеснения в груди», повышение или снижение артериального давления, рвота. Тяжелые реакции — анафилаксия — были зарегистрированы в единичных случаях. Один случай летального исхода от нарушения мозгового кровообращения был обусловлен ар-

териобазиллярной аневризмой, диагностированной еще при жизни пациента.

До лечения ни у одного больного не было выявлено специфических IgG антител к ферменту. Однако на фоне терапии они были зарегистрированы во всех без исключения случаях со средним уровнем титра антител 1:6400 и разбросом показателей от 1:200 до 1:819 200. Не удалось выявить связи между титром антител и двигательной способностью пациента, определяемой по показателям теста 6-минутной ходьбы и результатом исследования ФЖЕЛ [15].

Для своевременного предотвращения возможной анафилактической реакции заместительную энзимотерапию рекомендовано проводить с соблюдением максимальных мер предосторожности. Начальная скорость введения препарата не должна превышать 1 мг/кг в час, с последующим увеличением на 2 мг/кг в час каждые 30 мин, до максимально допустимой скорости введения 7 мг/кг в час.

Во Франции перед лечением обязательным считается внесение пациента в регистр с последующим предоставлением каждые 6 мес сведений о его состоянии. По данным Международного регистра болезни Помпе, в период с 2004—2009 гг. в регистр были внесены сведения о 742 пациентах, причем 520 (70%) из них имели болезнь Помпе с поздним дебютом; заместительная энзимотерапия была назначена 548 (78%) больных. К сожалению, в представленной базе данных отсутствуют сведения об эффективности и переносимости лечения, а также течении болезни [16].

В связи с редкостью патологии, плохим знанием этого заболевания врачами, его фенотипическим сходством с нервно-мышечными болезнями, исключительной важностью своевременной диагностики и крайней необходимостью наиболее раннего начала патогенетической терапии приводим клиническое наблюдение с описанием тактики диагностики и лечения болезни накопления гликогена, тип II (болезни Помпе) у девочки 10 лет.

Пробанд К. 10 лет поступила в клинику впервые с жалобами матери на дефицит массы тела, нарушение походки, боли в ногах, невозможность самостоятельно сесть из положения лежа на спине. Впервые нарушение походки было замечено в возрасте 9 лет, после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. До этого времени девочка успешно занималась танцами. Неоднократные обращения матери ребенка к врачам по месту жительства были безрезультатными. Педиатры и невропатологи считали ребенка здоровым, и все жалобы матери относили к ее фантазии. Отсутствие медицинской помощи по месту жительства обусловило необходимость приезда семьи в Москву и обращения в МНИИ педиатрии и детской хирургии.

При анализе родословной установлено (рис. 1), что девочка от молодых и здоровых родителей, лакцев

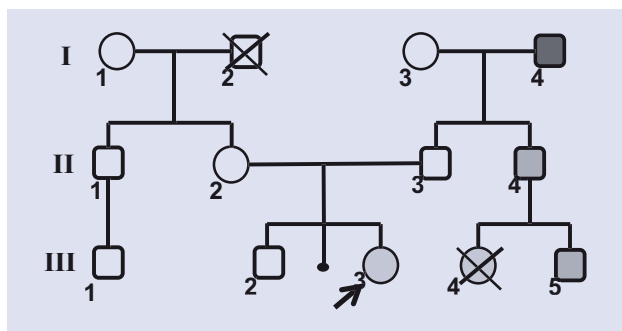


Рис. 1. Фрагмент родословной ребенка К. с болезнью накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе).

I, 2 — онкологическое заболевание; I, 4 — туберкулез легких; II, 4 — бронхиальная астма; III, 3 — пробанд с болезнью Помпе; III, 4 — болезнь Помпе; III, 5 — бронхиальная астма.

по национальности, уроженцев одного села; однако кровное родство установить не удалось. Стало известно, что двоюродная сестра пробанда имела признаки прогрессирующей мышечной слабости, перестала самостоятельно ходить и умерла скоропостижно в возрасте 25 лет.

Ребенок от третьей благоприятно протекавшей беременности, вторых физиологических родов. Первая беременность у женщины закончилась рождением здорового мальчика, которому в настоящее время 16 лет; вторая — медицинским абортom. У девочки при рождении масса тела 3260 г, длина 51 см. Ранний неонатальный период протекал без осложнений.

При поступлении в клинику обращали на себя внимание следующие фенотипические особенности пробанда: очень низкая (ниже 3-го перцентиля) масса тела (29 кг), астеническое телосложение, сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника 1-й степени, продольно-поперечное плоскостопие, гипертрихоз на коже в области спины, гипермобильность крупных и мелких суставов, незначительная гипертрофия мышц голени (рис. 2).

Психическое развитие девочки соответствовало возрасту. Осмотр невропатолога констатировал умеренное снижение мышечного тонуса в конечностях, ограничение тыльного сгибания в правом голеностопном суставе при отсутствии ограничения пассивных движений в руках и левой нижней конечности; невысокие сухожильные рефлексы на обеих руках, торпидные коленные рефлексы при снижении ахилловых и подошвенных, D=S. При вставании из положения лежа использовала отдельные вспомогательные приемы. Сила мышц в конечностях достаточная, но имелась слабость в аксиальной мускулатуре (мышцах шеи и туловища). При ходьбе отмечался негрубо выраженный шаг, была невозможной ходьба на пятках. В позе Ромберга устойчива; пальценосовую пробу выполняла четко. Нарушений чувствительности не зарегистрировано. Отклонений в функции тазовых органов не отмечено. Окулист патологии не выявил.

На электроэнцефалограмме эпилептических и очаговых нарушений биоэлектрической активности головного мозга не зарегистрировано. При электронейромиографии выявлено поражение на первично-мышечном уровне.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника патологических изменений не показала. При МРТ головного мозга констатировано умеренное расширение боковых желудочков.

Обследование сердца с помощью функциональных методов (электрокардиография) выявило незначительную синусовую тахикардию с частотой сердечных сокращений 80—97 в минуту; отклонение электрической оси влево; замедление внутрижелудочкового проведения; синдром ранней реполяризации желудочков. По данным эхокардиографии установлена небольшая дилатация левого желудочка (40,6 мм, при норме 39 мм), пролапс митрального клапана.

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек обнаружило аномалию формы и увеличение желчного пузыря; реактивные изменения поджелудочной железы; правосторонний нефроптоз. Рентгенологическое исследование констатировало незначительный остеопороз, умеренную осевую деформацию костей голени. Спирометрия свидетельствовала о нормальных объемно-скоростных показателях.

Клинические анализы крови и мочи без изменений. Биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ, выявили повышение активности ряда ферментов: креатинфосфокиназы (357 Е/л, норма до 190 Е/л), лактатдегидрогеназы (728 Е/л, норма 225–450 Е/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ — 101 МЕ/л, норма до 45 МЕ/л) и аспартатаминотрансферазы (АСТ — 96 МЕ/л, норма до 40 МЕ/л).

Уровень гормонов щитовидной и паращитовидной желез в сыворотке крови соответствовал нормальным значениям. Проведение стандартного



Рис. 2. Девочка К., 10 лет с болезнью Помпе: астеническое телосложение, низкие показатели массы тела.

глюкозотолерантного теста не обнаружило патологических отклонений. Исследование крови на маркеры гепатита дало отрицательные результаты.

Таким образом, на основании жалоб ребенка, сроков манифестации болезни и их связи с перенесенным инфекционным заболеванием в процессе дифференциального диагноза необходимо было исключить аутоиммунную, врожденную и наследственную патологию нервной системы и мышц.

Возраст появления первых симптомов болезни (5–15 лет), наличие болевого синдрома и прогрессирующей мышечной слабости, повышение активности трансаминаз и креатинфосфокиназы в сыворотке крови свойственны полимиозиту. Однако отсутствие воспалительных изменений в анализах периферической крови позволило исключить этот диагноз.

Повышенная утомляемость, слабость в конечностях и изменение походки типичны для рассеянного склероза — хронического демиелинизирующего заболевания с многоочаговым поражением ЦНС. Для рассеянного склероза характерны также поражения черепных нервов, мозжечковые расстройства, пирамидная симптоматика в виде повышения мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, патологических пирамидных знаков. Отсутствие перечисленных признаков, а также очаговых изменений по данным МРТ головного мозга окончательно опровергало наличие рассеянного склероза у девочки.

Боли в ногах и нарушение походки могли быть следствием наличия у пробанда синдрома «жесткой концевой нити». Однако отсутствие на МРТ в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга утолщения и укорочения терминальной нити, а также нормальное расположение терминального отдела спинного мозга у ребенка исключало и этот диагноз.

Жалобы, которые предъявляла девочка и ее родственники, в виде снижения переносимости физической нагрузки, нарушения походки, признаки мышечной слабости в отдельных группах мышц, гипотония мышц, использование вспомогательных приемов, снижение сухожильных рефлексов, повышение активности трансаминаз и креатинфосфокиназы в сыворотке крови, признаки первично-мышечного поражения, зарегистрированные по результатам электрофизиологического исследования, свидетельствовали о необходимости проведения дифференциального диагноза с прогрессирующими мышечными дистрофиями и группой структурных и обменных миопатий. Для исключения этих заболеваний было необходимо проведение биопсии мышечной ткани с последующим анализом биоптата с помощью световой и электронной микроскопии.

Морфологическое исследование биоптата мышечной ткани пробанда не выявило патологических изменений со стороны соединительнотканых

оболочек, а также наличия атрофированных и некротизированных мышечных волокон. Признаков структурных миопатий не обнаружено. Зарегистрирована значительная вакуолизация мышечных волокон. Электронно-микроскопический анализ биопсийного материала выявил значительные скопления внутрилизосомального гликогена, что свидетельствовало о грубо выраженных морфологических признаках болезни накопления гликогена, тип II.

Таким образом, морфологический анализ биоптата мышечной ткани позволил исключить у ребенка группу прогрессирующих мышечных дистрофий, а также структурных миопатий и диагностировать обменные миопатии, в первую очередь, болезни накопления гликогена II и V типов, протекающих с преимущественным поражением скелетных мышц. Отсутствие у ребенка миоглобинурии, характерной для гликогеноза V типа, опровергало этот диагноз, а данные электронной микроскопии однозначно свидетельствовали в пользу гликогеноза II типа.

Для окончательного подтверждения у пробанда болезни накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) было необходимо определение активности кислой α -1,4-глюкозидазы в лимфоцитах крови и проведение ДНК-диагностики патологии (поиск мутаций в гене *GAA*). Анализы выполнялись в лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН.

В процессе исследования установлено, что активность кислой α -1,4-глюкозидазы в лимфоцитах составляла 4,2 нмоль/мг в час (при норме 13,0–53,6 нмоль/мг в час), что в 3 раза ниже минимального значения нормы. Заключительным этапом диагностики явилось определение мутаций гена *GAA* методом прямого секвенирования. Проанализированы 19 экзонов (со 2-го по 20-й) гена *GAA*. Выявлена замена глицина на серин в положении 334 в гомозиготном состоянии (с.1000 G>A p.Gly334Ser), описанная в базе данных по мутациям HGMD (рис. 3). Наличие двух миссенс мутаций, по-видимому, обусловило относительно легкую симптоматику заболевания. У девочки практически отсутствовали признаки поражения сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. Ребенок

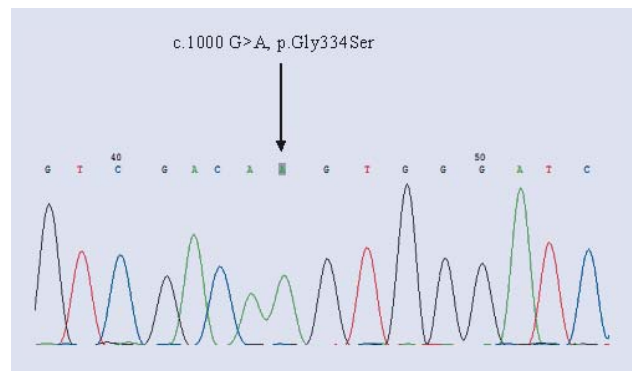


Рис. 3. Фрагмент хроматограммы пробанда с результатами секвенирования 6-го экзона гена *GAA*.

genzyme
A SANOFI COMPANY

Серьезное
заболевание
может играть
в прятки

10
9
8
7

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I
КИСТЕВОЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ
СКОВАННОСТЬ В СУСТАВАХ
ДЕФОРМАЦИИ СКЕЛЕТА
ГРЫЖИ

Каждый день имеет значение

RU.AZ.13.11.02

подготовлен к проведению ферментозаместительной терапии генно-инженерным препаратом Майозайм®.

Таким образом, правильная и своевременная постановка диагноза должна способствовать назначению патогенетической терапии, предотвращающей

дальнейшее прогрессирование заболевания, повышающей качество жизни ребенка и возможность его полноценной интеграции в общество. Для семьи про- банда возможно проведение эффективного медико- генетического консультирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Ploeg A.T., Reuser A. Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372: 1342—1353.
2. Hoefsloot L.H., Hoogeveen-Westerveld M., Reuser A.J. et al. Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene. *Biochem J* 1990; 272: 2: 493—497.
3. Fukuda T., Ewan L., Bauer M. et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in lysosomal storage disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 700—708.
4. De Filippi P., Ravaglia S., Bembi B. et al. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modifies the clinical outcome in patients with Pompe disease. *Genet Med* 2010; 12: 4: 206—211.
5. Hagemans M.L., Winkel L.P., Van Doorn P.A. et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128: Pt 3: 671—677.
6. Sacconi S., Bocquet J.D., Chanalet S. et al. Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe's disease. *J Neurol* 2010; 257: 10: 1730—1733.
7. Carlier R.Y., Laforet P., Wary C. et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 11: 791—799.
8. Chamois N., Ghavami A., Pinto B.M. et al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem* 2004; 50: 10: 1785—1796.
9. Lukacs Z., Nieves Cobos P., Mengel E. et al. Diagnostic efficacy of the fluorometric determination of enzyme activity for Pompe disease from dried blood specimens compared with lymphocytes-possibility for newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 1: 43—50.
10. Slonim A.E., Bulone L., Goldberg T. et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 1: 70—77.
11. Kishnani P.S., Corzo D., Nicolino M. et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset. *Neurology* 2007; 68: 99—109.
12. Strothotte S., Strigl-Pill N., Grunert B. et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010; 257: 91—97.
13. Regnery C., Kornblum C., Hanisch F. et al. 36 month adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012; 31: 141—149.
14. Bembi B., Pisa F.E., Confalonieri M. et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 6: 727—735.
15. Desnuelle C. Перевод: Ковальчук М.О. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. Нервно-мышечные болезни 2012; 3: 3—15. (Desnuelle C. Translation: Koval'chuk M.O. Late-onset Pompe disease: diagnostics and treatment approach. *Nervno-myshechnye bolezni* 2012; 3: 3—15.)
16. Byrne B.J., Kishnani P.S., Case L.E. et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Gen Metab* 2011; 103: 1—11.

Поступила 12.05.14

Синдром Вильсона—Микити — редкое хроническое интерстициальное заболевание легких новорожденных

Д.Ю. Овсянников, М.В. Нароган, М.А. Беляшова, А.А. Крушельницкий, Л.Д. Ворона

Российский университет дружбы народов; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы, Москва

Wilson—Mikity syndrome is a rare chronic neonatal interstitial lung disease

D.Yu. Ovsyannikov, M.V. Narogan, M.A. Belyashova, A.A. Krushelnitsky, L.D. Vorona

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow; Scientific-and-Practical Center for Health Care to Children with Craniofacial Malformations and Congenital Nervous System Diseases, Moscow

Синдром Вильсона—Микити — интерстициальное заболевание легких новорожденных, возникающее на первом — втором месяце жизни и характеризующееся поздним развитием кислородозависимости. Этиология заболевания — неизвестна. Приведены сведения о возможных этиологических факторах, патогенезе, патоморфологии, клинической, рентгенологической и компьютерно-томографической картине данного редкого заболевания легких. На основании анализа наблюдений 61 пациента, представленных в литературе с 1960 по 2008 г., установлена зависимость манифестации синдрома от возраста и степени недоношенности, исходы заболевания. Даны результаты собственных наблюдений 7 пациентов с синдромом Вильсона—Микити, в том числе картина высокоразрешающей компьютерной томографии.

Ключевые слова: дети, новорожденные, синдром Вильсона—Микити, хронические заболевания легких новорожденных, диагностика, высокоразрешающая компьютерная томография.

The Wilson—Mikity syndrome is a neonatal interstitial lung disease of unknown etiology, which occurs between 1 and 2 months of age and which is characterized by late development of oxygen dependency. The paper gives information on the possible etiological factors, pathogenesis, pathomorphology, and clinical, X-ray, and CT patterns of this rare lung disease. Analysis of 61 cases described in the literature from 1960 to 2008 established the relationship of the manifestations of the syndrome to age and degree of prematurity, as well as disease outcomes. The authors give the results of their observations of 7 patients with Wilson—Mikity syndrome, including the pattern of high-resolution computed tomography.

Key words: neonatal infants, Wilson—Mikity syndrome, chronic neonatal lung diseases, diagnosis, high-resolution computed tomography.

Синдром Вильсона—Микити (код в МКБ-10 — P27.0) — интерстициальное заболевание легких новорожденных, возникающее на первом — втором месяце жизни и характеризующееся поздним развитием кислородозависимости. Этиология заболевания неизвестна. Эпонимное название заболевания происходит от фамилий американских педиатра М. Вильсона

и рентгенолога V. Mikity, которые в 1960 г. наблюдали у 5 недоношенных детей, родившихся с массой менее 1800 г, «новую форму дыхательного заболевания». В своей статье авторы сообщили, что заболевание протекало бессимптомно в течение нескольких дней или даже недель после рождения, а затем манифестировало выраженной одышкой и цианозом. Затем у больных, как правило, появлялись признаки легочного сердца. Отмечалась нормальная температура тела, отсутствовали воспалительные изменения в общем анализе крови. Исчерпывающие лабораторные тесты не смогли выявить каких-либо инфекционных агентов или системных заболеваний, связанных с имеющейся легочной патологией. Кроме того, у всех пациентов на рентгенограммах органов грудной клетки выявляли специфические рентгенологические изменения [1].

С момента публикации первого описания единичные случаи заболевания были зарегистрированы в Денвере [2], Балтиморе и Бостоне [3], Нью-Йорке [4], Швейцарии [5], Канаде [6], Австралии

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:56–64

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

Беляшова Мария Александровна — клинический ординатор той же каф. Крушельницкий Анатолий Александрович — член студенческого научного общества указанного учреждения

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

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

117997, Москва, ул. Опарина, д. 4.

Любовь Дмитриевна Ворона — к.м.н., врач-неонатолог Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

[7], Италии [8], Нигерии [9], Англии [10] и других городах и странах. Очевидно, что данное заболевание имеет широкое географическое распространение. В России максимальное число наблюдений (12) принадлежит В.Ф. Баклановой и М.И. Владыкиной (1978) [11]. По причинам, пока еще не ясным, частота синдрома Вильсона—Микити за последние годы резко уменьшилась, его типичная форма становится редкостью. По данным А. Ноеркег и соавт. (2008), частота синдрома составляет менее чем 1 на 10 000 новорожденных [12].

Этиология синдрома Вильсона—Микити остается неясной. Результаты лабораторных исследований, включавших посевы на бактерии и грибы, серологические тесты на сифилис и респираторные вирусы, тест Сэбина-Фельдмана на токсоплазмоз, в подавляющем большинстве наблюдений были отрицательными. Кроме того, проводились исследования желудочных смывов на наличие кислотоустойчивых бактерий, кожные пробы на туберкулез, кокцидиомикоз и гистоплазмоз, также оказавшиеся отрицательными. В анализах кала отмечались нормальные показатели трипсина и химотрипсина. При бронхоскопии и бронхографии выявлялось нормальное строение бронхиального дерева. Анализ культуры ткани, полученной при биопсии, у большинства больных был отрицательным на наличие вирусов [1–10]. Однако J. Butterfield и соавт. (1963) в одном случае выделили вирус ЕСНО, тип 19 [2], а в наблюдении С. Sinnette и соавт. (1967) из носоглотки ребенка с данным синдромом был выделен вирус ЕСНО, тип 7 [9]. Р. Reittner и соавт. (1998) представили наблюдение ребенка с синдромом Вильсона—Микити, у которого при гистологическом исследовании ткани легкого в эндотелиальных клетках венул и капилляров, в пневмоцитах II типа и альвеолярных макрофагах были обнаружены частицы цитомегаловируса [13].

Е. Burnard и соавт. (1965) предположили, что единственным этиологическим фактором данного синдрома является малый (менее 32 нед) гестационный возраст [7]. Вместе с тем позднее J. Hodgman и соавт. (1969) доложили о серии наблюдений из 29 пациентов (наибольшее число наблюдений в мире), 5 из которых родились на 33–36-й неделе гестации [14].

Другие авторы предполагали, что данный синдром является следствием анатомического и функционального недоразвития дыхательных путей или повторных аспираций [15]. О. Bahdassarian и соавт. (1963) для характеристики изменений легких у больных с синдромом Вильсона—Микити предложили термин «легочная незрелость», хотя в их исследовании отсутствовали количественные исследования альвеолярной пролиферации у пациентов [3].

М. Fujimura и соавт. (1983) обнаружили у детей с синдромом Вильсона—Микити высокий уровень общего IgM в сыворотке крови в 1-й день после

рождения. Эта же группа авторов описала высокую частоту сочетания хориоамнионита у матерей и синдрома Вильсона—Микити у их детей, подобно тому, как это имеет место у новорожденных с бронхолегочной дисплазией [16, 17]. Уровень эластазо-протеиназного ингибирующего комплекса полиморфно-ядерных лейкоцитов был значительно повышен в аспиратах из трахеи у больных детей. Считается, что это увеличение вызвано внутриутробной инфекцией и является причиной повреждения легких и развития эмфиземы легких, характерной для данного синдрома [18]. Кроме того, у матерей детей с развившимся синдромом Вильсона—Микити наблюдалась высокая частота влагалищных кровотечений во время беременности. Беременность и роды часто осложнялись преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, предлежанием плаценты [14].

Синдром Вильсона—Микити развивается преимущественно у детей с очень низкой массой тела при рождении, гестационным возрастом менее 32 нед, его частота среди хронических заболеваний легких новорожденных составляет, по нашим данным, 4,3% [19]. Наиболее тяжело заболевание протекает у наименее зрелых младенцев. Заболевание чаще манифестирует на 5–35-й день жизни; в литературе также сообщается о возникновении синдрома у детей в возрасте от 1 дня до 15 нед жизни [1, 3, 9, 12, 14, 15, 20–25]. В нескольких наблюдениях у детей с синдромом Вильсона—Микити в первые дни жизни возникал респираторный дистресс-синдром новорожденных, что потребовало проведения кислородотерапии, купировавшийся на 3–4-е сутки жизни [12, 14].

Согласно классическому описанию М. Wilson и V. Mikity (1960), находящему подтверждение и в других наблюдениях, первыми клиническими признаками заболевания являются тахипноэ, цианоз, одышка с втяжением уступчивых мест в области грудины и межреберных промежутков (ретракции), повторные приступы апноэ, в том числе сопровождающиеся брадикардией [1]. Апноэ являются «визитной карточкой» болезни. По мере прогрессирования заболевания появляются кашель, цианоз, усиливающийся при нагрузке, который становится диффузным, эмфизематозное вздутие грудной клетки. Частота дыхательных движений нередко 100 в минуту. Тяжесть дыхательной недостаточности достигает степени кислородозависимости у всех пациентов, что является маркером данного синдрома. В первоначальном описании считалось, что хрипы в легких не выслушиваются до момента появления сердечной недостаточности. Лихорадка возникает лишь при присоединении острой респираторной инфекции, которая часто является причиной регоспитализации. Рост и развитие незначительно отклоняются от нормы, за исключением случаев присоединения инфекции или разви-

тия осложнений — легочной гипертензии и легочно-го сердца. При благоприятном течении заболевания симптомы дыхательной недостаточности медленно усаждают в течение нескольких недель или месяцев.

Легочная гипертензия и легочное сердце рассматривались в качестве одних из ведущих причин летального исхода у детей с синдромом Вильсона—Микити. По сведениям Н. Grossman и соавт. (1972), у 2 из 5 детей с данным синдромом, осложненным легочной гипертензией, при катетеризации правых отделов сердца верифицированы супрасистемные уровни давления в легочной артерии. При ангиографии у всех пациентов наблюдалось сужение периферических отделов легочных артерий, обусловленное смещением сосудов перерастянными участками легких [26]. В современных условиях частота легочной гипертензии при синдроме Вильсона—Микити уменьшилась. Так, по данным А. Ноеркег и соавт. (2008), из 8 детей, включенных в обзор, лишь у 1 ребенка была зарегистрирована легочная гипертензия [12].

При синдроме Вильсона—Микити наблюдаются особые рентгенографические изменения. Следует отметить, что у части пациентов на рентгенограммах органов грудной клетки отмечаются характерные, а иногда разительные изменения, в то время как клинические симптомы отсутствуют или выражены умеренно. Так, уже в первой серии наблюдений у одного ребенка изменения на рентгенограмме были обнаружены за 10 дней до появления первых респираторных симптомов [1]. В других случаях во время манифестации какие-либо патологические изменения на рентгеновских снимках не отмечаются [14].

Согласно Н. Grossman и соавт. (1965), выделяются три рентгенографические стадии синдрома Вильсона—Микити: острая, промежуточная, разрешение. В острую стадию на рентгенограммах органов грудной клетки, выполненных в момент возникновения клинической симптоматики, визуализировался двусторонний ретикулонодулярный или ретикулярный паттерн с маленькими, круглыми прозрачными фокусами, придающими легким «пузырчатый» вид. Также общим признаком была генерализованная гипервоздушность. Через несколько недель или даже месяцев рентгенологическая картина изменяется. В промежуточную стадию появляются грубые полосовидные уплотнения, исходящие из корней легких, наиболее часто локализующиеся в верхних долях. В это время кистозные образования в основаниях легких увеличиваются и сливаются. Нижние доли становятся перерастянными, с повышенной прозрачностью, наблюдается уплощение диафрагмы. Полное разрешение и исчезновение рентгенологических изменений происходит в возрасте 3—24 мес. Клиническое выздоровление обычно наступает раньше, чем разрешение радиологических изменений, которые в ряде

случаев сохранялись в течение многих месяцев [4]. В серии наблюдений J. Hodgman и соавт. (1969) у одного пациента в возрасте 6 лет при отсутствии клинической симптоматики отмечалась устойчивая гипервоздушность некоторой части легких, а у остальных выживших младенцев наблюдалось полное разрешение рентгенологической картины [14]. Другие исследователи выделяют две рентгенологические стадии синдрома Вильсона—Микити, причем у 50% пациентов в первую стадию не регистрируются какие-либо патологические изменения. Во вторую стадию обнаруживаются диффузные кистозные образования и гиперинфляция [12].

Р. Reittner и соавт. (1998) принадлежит первое в мире наблюдение, демонстрирующее возможности высокоразрешающей компьютерной томографии при синдроме Вильсона—Микити. Данный метод исследования позволил установить вовлечение в патологический процесс малых дыхательных путей, о чем свидетельствовала лобарная гиперинфляция, уплотнение перибронховаскулярного и междолевого интерстиция с возникновением обширных паренхиматозных полос, расположенных на периферии легких [13]. Также при компьютерной томографии могут определяться ателектазы, воздушные ловушки и кистозные образования [12].

Р. Reittner и соавт. (1998) высказали предположение о возможной сопутствующей вирусной инфекции. Гистологически уплотнение интерстиция было связано с клеточным воспалением и гиперплазией гладкомышечных волокон, по их мнению, патогномоничными для синдрома Вильсона—Микити. Участки дольковой гиперинфляции лучше отображались на экспираторных снимках. Применение компьютерной томографии позволило выявить, что полное разрешение наступает не раньше, чем ребенок достигнет 7-месячного возраста. По мнению авторов, компьютерная томография играет двойственную роль при ведении пациентов с синдромом Вильсона—Микити. Во-первых, она позволяет уточнить характерные особенности заболевания на начальных стадиях, когда данные рентгенограмм являются неспецифичными; соответственно может быть начато раннее лечение и сужается спектр заболеваний при дифференциальной диагностике. Во-вторых, компьютерная томография очень полезна при определении локализации, степени и тяжести заболевания и установлении эффективности лечения [13]. Таким образом, синдром Вильсона—Микити относится к интерстициальным заболеваниям легких у детей, что совпадает с мнением А. Ноеркег и соавт. (2008) [12]. Также данный синдром может быть отнесен к болезням мелких дыхательных путей.

В табл. 1 обобщены данные о 61 наблюдении синдрома Вильсона—Микити, представленные в доступной литературе в период с 1960 по 2008 г.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов и исходы синдрома Вильсона—Микити [1, 3, 9, 12, 14, 15, 20–25]

Характеристика	Частота, абс. (%), n=61
Масса тела при рождении, г:	
500—999	14 (23)
1000—1499	33 (54)
1500—2499	13 (21)
2500—4000	1 (2)
Пол:	
мальчики	37 (61)
девочки	24 (39)
Гестационный возраст, нед	
24—28	26 (43)
29—33	21 (34)
34—37	6 (10)
38—42	1 (2)
Нет данных	7 (11)
Возраст клинической манифестации, дни жизни:	
1—10	23 (38)
11—20	15 (25)
21—30	19 (31)
>30	4 (6)
Исход:	
летальный	19 (31)
выздоровление	35 (58)
нет данных	7 (11)

Патоморфологические признаки синдрома Вильсона—Микити такие же яркие, как рентгенологические, и тесно коррелируют с их появлением. При макроскопическом исследовании легкое на разрезе имеет характерный вид: цирротичная поверхность, выраженные междольевые фиброзные перегородки и значительно расширенные доли. При микроскопии отмечается утолщение межалвеолярных перегородок и кистозные эмфизематозные изменения. В альвеолярном пространстве часто встречаются гиалиноциты и мононуклеары [6, 10, 15]. По данным электронной микроскопии капиллярная сеть легких развита не полностью [27]. Это согласуется с мнением авторов, считающих поражение легких проявлением прежде всего нарушения созревания, а не эмфиземы. В отличие от бронхолегочной дисплазии при синдроме Вильсона—Микити отсутствуют признаки мета- или дисплазии эпителия [15, 18]. Еще в 1973 г. V. Mikity, анализируя изменения в легких у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких под положительным давлением, пришел к выводу, что описанный им в 1960 г. совместно с M. Wilson синдром ничего общего не имеет с бронхолегочной дисплазией [28]. Таким образом, представленные сведения позволяют не согласиться с мнением J. Hodgman

(2003), считавшей, что «новая» форма бронхолегочной дисплазии и синдром Вильсона—Микити одно и то же заболевание [29].

Исследование респираторной функции у пациентов с данным синдромом показало повышенное содержание в легких CO₂, внутрилегочное шунтирование справа налево при развитии легочной гипертензии, уменьшение растяжимости легких вследствие повышенного сопротивления воздухоносных путей, уменьшение функциональной остаточной емкости, задержку воздуха в легких и повышенные энергетические затраты на дыхание [6, 10, 15]. Развитие легочного сердца сопровождается увеличением сопротивления легочных сосудов [25, 26].

T. Takami и соавт. (2003) оценивали изменение показателей гликопротеина KL-6, сурфактантного протеина D и лактатдегидрогеназы у младенца с синдромом Вильсона—Микити. В данном случае уровень сывороточного KL-6 коррелировал с клинической симптоматикой больше, чем другие показатели [30]. Биомаркер KL-6 — высокомолекулярный гликопротеин, входящий в состав муцина, выделяемого альвеолярными клетками II типа. Уровень KL-6 повышен у младенцев с заболеваниями, связанными с врожденным дефицитом белков сурфактанта [31],

и у взрослых пациентов с различными типами интерстициальной пневмонии, при саркоидозе, туберкулезе и т.д., в то время как его уровень не повышается при неинтерстициальных заболеваниях легких (бактериальные пневмонии) и нейроэндокринной гиперплазии у младенцев [32]. Полагают, что этот сывороточный маркер отражает альвеолярное повреждение при интерстициальной пневмонии и легочном фиброзе. Для взрослых верхний порог нормального уровня сывороточного маркера KL-6 составляет 500 ед/мл. Т. Ogihara и соавт. (2006) показали, что KL-6 является хорошим индикатором бронхолегочной дисплазии у новорожденных. В их исследовании уровень сывороточного KL-6 был выше у детей с бронхолегочной дисплазией в сравнении с детьми без нее в сроки от 0 до 1, 10 и 30 дней после рождения, и его средний уровень заметно возрос до более чем 300 ед/мл на 10-й день жизни [33].

Круг заболеваний, которые необходимо исключить при дифференциальной диагностике синдрома Вильсона—Микити, весьма широк. М. Wilson и V. Mikity в своем первом описании заболевания сообщали, что их случаи напоминали так называемую плазмоцитарную интерстициальную (пневмоцистную, по современным представлениям) пневмонию, но гистологическое исследование легких позволило исключить это заболевание. Гистологические изменения легких двух младенцев, однако, напоминали таковые при синдроме Хаммана—Рича [1]. В наблюдениях был очевидным регресс клинических и рентгенологических симптомов при синдроме Вильсона—Микити в отличие от синдрома Хаммана—Рича.

По данным рентгенологических методов исследования, в первую очередь необходимо дифференцировать синдром Вильсона—Микити с бронхолегочной дисплазией. Несмотря на схожесть рентгенологической картины и незрелость пораженных детей, эти заболевания имеют абсолютно разную клиническую картину. Сроки манифестации, течение заболевания и отсутствие респираторной поддержки, в том числе искусственной вентиляции легких, позволяют исключить бронхолегочную дисплазию. Другие заболевания, с которыми можно проводить дифференциальный диагноз, — аспирационная, листериозная пневмония, гистиоцитоз Х, легочное кровоотечение [1, 4].

Лечение синдрома Вильсона—Микити симптоматическое. Проводится кислородотерапия для уменьшения степени гипоксии. Дигитализация показана в случаях застойной сердечной недостаточности. Антибиотики не влияют на течение заболевания, и их использование оправдано только при наличии сопутствующей инфекции. Глюкокортикостероиды также не показаны, считается, что их эффект в предотвращении последующего фиброза весьма сомнителен [34].

Прогноз при данном заболевании зависит от множества факторов. Симптомы могут существовать

в течение многих месяцев. Исследования функции легких выявляют повреждения малых дыхательных путей, которые могут обнаруживаться до 8–10-летнего возраста. На первом году жизни повышен риск развития респираторных инфекций [34]. Сообщается о сопутствующей неврологической патологии у детей с синдромом Вильсона—Микити (спастическая квадриплегия, нистагм, гидроцефалия) [3, 14]. Кроме того, более половины пациентов в современных условиях нуждаются в проведении домашней оксигенотерапии [12]. Хотя заболевание легких обычно разрешается, смерть может наступить от сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности или инфекции [34]. По данным А. Ноеркег и соавт. (2008), показатель смертности при синдроме составляет 11,1% [12]. Таким образом, синдром Вильсона—Микити, по-прежнему представляет собой заболевание с серьезным прогнозом, но летальность существенно уменьшилась в сравнении с данными, приведенными в обзорах Р. Swyer (1965) и J. Hodgman (1969), — соответственно 54,5 и 35,3% [6, 14].

Под нашим наблюдением находились 7 детей с синдромом Вильсона—Микити (3 мальчика и 4 девочки), родившихся на 27–32-й неделе гестации ($29,5 \pm 2,5$ нед) с массой тела 950–1510 г ($1222,5 \pm 275,4$ г). В неонатальном периоде у 4 детей был диагностирован респираторный дистресс-синдром, у 1 ребенка — пневмония, у 2 пациентов респираторных симптомов до манифестации синдрома Вильсона—Микити не было. В первые 3 нед жизни, в связи с развитием респираторного дистресс-синдрома новорожденных 1 ребенок находился на искусственной вентиляции легких, постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP) получали 3 ребенка. В возрасте 24–54 (39 ± 15) сут отмечено ухудшение состояния в виде нарастания симптомов дыхательной недостаточности, появления одышки с втяжением уступчивых мест грудной клетки, цианоза, влажных мелкопузырчатых хрипов в легких, свистящих хрипов. У всех детей регистрировались апноэ (табл. 2). На рентгенограммах органов грудной клетки отмечались умеренная гиперинфляция, интерстициальные изменения в верхних отделах легочных полей в виде тяжей, чередующихся с участками вздутия легочной ткани. Воспалительной инфильтрации на рентгенограммах, островоспалительных изменений в общем и биохимическом анализах крови не отмечалось. В связи с развитием дыхательной недостаточности детям потребовалось проведение кислородотерапии с помощью кислородной маски (2 детей), кислородной палатки (4 детей), искусственной вентиляции легких (1 ребенок). Разрешение кислородозависимости у 6 детей отмечено к возрасту 45–61 (53 ± 8) сут, у 1 ребенка с наиболее поздней манифестацией синдрома Вильсона—Микити — к концу 3-го месяца жизни (86-е сутки).

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с синдромом Вильсона—Микити (собственные данные)

Наблюдение	Масса при рождении, г	Пол	Срок родов, нед	Инициальная респираторная поддержка		Возраст манифестации, дни
				ИВЛ	NCPAP	
				—	+	33
2	1500	М	30	—	—	24
3	1430	Ж	32	—	+	35
4	950	Ж	27	—	+	24
5	1000	М	27	—	—	31
6	1510	М	31	—	—	32
7	1400	Ж	29	+	—	54

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; NCPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры.

После выписки со II этапа выхаживания одна девочка была госпитализирована повторно в связи с эпизодом апноэ, получала искусственную вентиляцию легких в течение 17 сут, и один ребенок был госпитализирован в возрасте 3,5 мес по поводу пневмонии. При наблюдении в катамнезе до двухлетнего возраста респираторных проблем у остальных 5 детей более не отмечалось, рентгенограммы органов грудной клетки нормализовались. Двум из наблюдавшихся пациентов была выполнена высокоразрешающая компьютерная томография легких.

Представляем наблюдение

Новорожденная девочка С. была переведена из родильного дома на II этап выхаживания в возрасте 16 сут с направляющим диагнозом: внутриутробная пневмония, внутрижелудочковое кровоизлияние III степени, недоношенность 28–29 нед. Из анамнеза известно, что ребенок от женщины с отягощенным инфекционным (уреаплазмоз, сифилис) и акушерско-гинекологическим (миома матки, эндометриоз) анамнезом. Данная беременность 7-я (1-я беременность — самопроизвольный выкидыш, 2–6-я беременность — медицинский аборт), протекала в I триместре с угрозой прерывания, в III триместре — с гестозом на фоне вентососудистой дистонии по гипертоническому типу. Роды 1-е, преждевременные, на 28–29-й неделе гестации, оперативные (ножное предлежание, обвитие пуповины). Масса тела ребенка при рождении 1400 г. Оценка по шкале Апгар 4/5/6 баллов. Состояние при рождении расценено как тяжелое, обусловленное респираторным дистресс-синдромом новорожденных. Ребенок получал препарат экзогенного сурфактанта — курсурф. С рождения и до 7-х суток жизни проводилась искусственная вентиляция легких. По данным рентгенографии органов грудной клетки на 8-е сутки жизни отмечались признаки внутриутробной пневмонии.

При поступлении в отделение клинических признаков дыхательной недостаточности и симптомов

поражения нижних дыхательных путей не наблюдалось. Кислородотерапия не требовалась. При аускультации легких отмечалось ослабленное дыхание с обеих сторон, хрипы не выслушивались. На протяжении последующих 3 нед осуществлялось выхаживание и лечение ребенка. В возрасте 37 сут жизни проведено нейрохирургическое лечение постгеморрагической гидроцефалии. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В возрасте 54 сут жизни у ребенка отмечалась отрицательная динамика: ухудшение состояния с развитием кислородозависимости, сатурация O_2 при дыхании воздухом составляла 45–50%. Проводилась оксигенация через кислородную палатку. Наблюдалась одышка смешанного характера с втяжениями уступчивых мест грудной клетки в нижних отделах, усиливающаяся при нагрузке, тахипноэ с частотой дыхания до 70 в минуту, цианоз, вздутие грудной клетки. Однократно отмечался приступ апноэ. При аускультации во всех отделах легких определялось ослабленное дыхание, периодически выслушивались крепитирующие хрипы, преимущественно в верхних отделах. При этом отсутствовали клинические симптомы инфекционного процесса, воспалительные изменения со стороны крови. Методом полимеразной цепной реакции в мазке из ротоглотки фрагменты генома хламидий, микоплазм и уреаплазм не обнаружены.

При рентгенографии органов грудной клетки, выполненной в возрасте 56 сут жизни, патологии не выявлено. При проведении высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки в возрасте 59 сут жизни, осуществленной в связи с сохранением дыхательной недостаточности и кислородозависимости, визуализировались изменения, сходные с описанными Р. Reittner и соавт. (1998) [13]: выраженное усиление и деформация сосудистого рисунка преимущественно в базальных отделах, уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, множественные очаги регионального вздутия; трахея без особенностей, бронхи 1–3-го порядка проходимы,

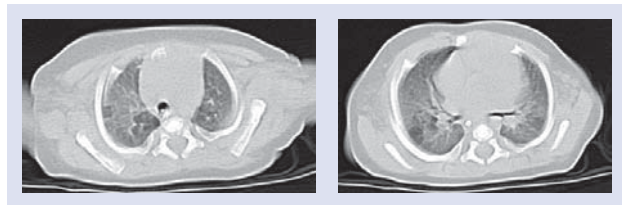


Рис. 1. Компьютерная томограмма грудной клетки ребенка с синдромом Вильсона—Микити. Возраст 59 сут.

не деформированы (рис. 1). Таким образом, были исключены пороки развития легких и бронхов, а также пневмония.

В динамике состояние ребенка улучшилось, уменьшилась дыхательная недостаточность, приступов апноэ не отмечалось. Кислородозависимость длилась в течение месяца и была купирована к концу 3-го месяца жизни. Девочка была выписана домой. Через 5 дней после выписки дома ребенок заболел острой респираторной вирусной инфекцией, в связи с нарастающим ухудшением состояния госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. В стационаре диагностирована двусторонняя пневмония, которая была купирована на фоне лечения. В дальнейшем, на протяжении первого и второго года жизни осложнений со стороны дыхательной системы не отмечалось (сатурация O_2 составила 98%). По данным контрольной рентгенографии легких, выполненной в возрасте 6 мес, патологии не выявлено (рис. 2).

В приведенном наблюдении у недоношенного ребенка с отягощенным перинатальным анамнезом, разрешившимся респираторным дистресс-синдромом новорожденных, манифестацией дыхательной недостаточности, поражением нижних дыхательных путей с развитием кислородозависимости в возрасте 54 сут жизни с последующим ее разрешением результаты рентгенологических исследований подтвердили диагноз синдрома Вильсона—Микити. В ходе проведенного комплексного обследования были исключены пнев-

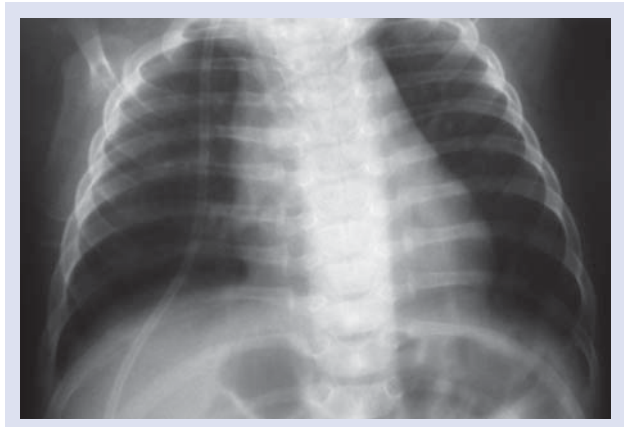


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка с синдромом Вильсона—Микити. Возраст 6 мес.

мония, пороки развития трахеобронхиального дерева и легких, перинатальные инфекции. Сроки начала кислородозависимости позволили также исключить бронхолегочную дисплазию. Своеобразием данного наблюдения является развитие синдрома Вильсона—Микити у недоношенного ребенка с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в анамнезе, когда одна причина дыхательной недостаточности (респираторный дистресс-синдром новорожденных) сменилась альтернативной причиной (синдром Вильсона—Микити). Недоношенность, респираторный дистресс-синдром новорожденных и кислородозависимость в неонатальном периоде не противоречат диагнозу синдрома Вильсона—Микити.

Таким образом, синдром Вильсона—Микити представляет собой редкое интерстициальное заболевание легких у детей первых 2 мес жизни, требующее дифференциальной диагностики с бронхолегочной дисплазией, пневмонией и рядом других заболеваний. В современных условиях течение синдрома Вильсона—Микити более благоприятное.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson M.G., Mikity V.G. A New Form of Respiratory Disease in Premature Infants. *Am J Dis Child* 1960; 99: 489–499.
2. Butterfield J., Moscovici C., Berry C., Kempe C.H. Cystic emphysema in premature infants. *New Eng J Med* 1963; 268: 18–21.
3. Baghdassarian O.M., Avery M.E., Neuhauser E.B. A form of pulmonary insufficiency in premature infants. *Amer J Roentgen* 1963; 89: 1020–1031.
4. Grossman H., Berdon W.E., Mizrahi A., Baker D.H. Neonatal focal hyperaeration of the lungs (Wilson—Mikity syndrome). *Radiology* 1965; 85: 409–417.
5. Kaufmann H.J. A new form of fibrosis of the lung in premature babies. *Fortschr Röntgenstr* 1962; 97: 434–440.
6. Swyer P.R., Delivoria-Papadopoulos M., Levinson H. et al. The pulmonary syndrome of Wilson and Mikity. *Pediatrics* 1965; 36: 374–381.
7. Burnard E.D., Grattan-Smith P., Picton-Warlow C.G., Grauaug A. Pulmonary insufficiency in prematurity. *Aust Paediatr J* 1965; 1: 12–36.
8. Bucci G., Iannaccone G., Scalapandre A. et al. Observations on the Wilson—Mikity syndrome. *Ann Paediatr* 1966; 206: 135–149.
9. Sinnette C.H., Bradley-Moore A.M., Cockshott W.P., Edington G.M. Wilson—Mikity respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1967; 42: 85–90.
10. Aherne W.A., Cross K.W., Hey E.N., Lewis S.R. Lung function and pathology in a premature infant with chronic pulmonary insufficiency (Wilson—Mikity syndrome). *Pediatrics* 1967; 40: 962–974.
11. Бакланова В.Ф., Владыкина М.И. Руководство по рентгенодиагностике болезней органов дыхания у детей. Л: Медицина 1978; 147–150. (Baklanova V.F., Vladykina M.I.

- Guide to Diagnostic Radiology respiratory diseases in children. L: Medicina 1978; 147—150.)
12. Hoepker A., Seear M., Petrocheilou A. et al. Wilson—Mikity Syndrome: Updated Diagnostic Criteria Based on Nine Cases and a Review of the Literature. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 1004—1012.
13. Reittner P., Fotter R., Tillich M. et al. High-resolution CT findings in Wilson—Mikity syndrome: a case report. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 691—693.
14. Hodgman J.E., Mikity V.G., Tatter D., Cleland R.S. Chronic respiratory distress in the premature infant. Wilson—Mikity syndrome. *Pediatrics* 1969; 44: 2: 179—195.
15. Saunders R.A., Milner A.D., Hopkin I.E. Longitudinal studies of infants with the Wilson—Mikity syndrome. *Biol Neonate* 1978; 33: 1—2: 90—99.
16. Fujimura M., Takeuchi T., Ando M. et al. Elevated immunoglobulin M levels in low birth-weight neonates with chronic respiratory insufficiency. *Early Hum Dev* 1983; 9: 1: 27—32.
17. Jobe A.H., Kallapur S.G., Kramer B.W. Perinatal events and their influence on lung development and function. Experimental Chronic Chorioamnionitis. In: Bancalari E., Polin R.A. (Eds.) *Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. W.B. Saunders Co Pub 2008; 75—76.
18. Fujimura M., Kitajima H., Nakayama M. Increased leukocyte elastase of the tracheal aspirate at birth and neonatal pulmonary emphysema. *Pediatrics* 1993; 92: 4: 564—569.
19. Овсянников Д.Ю. Хронические заболевания легких у новорожденных: подходы к определению, критерии диагностики и вопросы современной классификации. *Вопр практ педиатр* 2008; 5: 97—102. (Ovsjannikov D.Ju. Chronic neonatal lung disease: approaches to the definition, diagnostic criteria and issues of modern classification. *Vopr prakt pediatr* 2008; 5: 97—102.)
20. Ibrahim J.M., Russell A. Late Prolonged Respiratory Distress Syndrome. *Proc R Soc Med* 1966; 59: 6: 487—489.
21. Keidel W.N., Feingold L.M. Wilson—Mikity syndrome in a full-term male twin. *Pediatrics* 1971; 47: 4: 779—781.
22. Lehman D.H. The Wilson—Mikity Syndrome — Case Report and Review of Literature. *Calif Med* 1969; 111: 4: 298—304.
23. Cooperman E.M. Wilson—Mikity syndrome (pulmonary dysmaturity syndrome). *Can Med Assoc J* 1969; 100: 19: 909—912.
24. Сотникова К.А., Панов Н.А. Пневмонии и пневмопатии новорожденных детей. М: Медицина, 1975; 74—79. (Sotnikova K.A., Panov N.A. Pneumonia and pneumopathy newborns. Moscow: Medicina 1975; 74—79.)
25. Krauss A.N., Levin A.R., Grossman H., Auld P.A. Physiologic studies on infants with Wilson—Mikity syndrome. Ventilation-perfusion abnormalities and cardiac catheterization angiography. *J Pediatr* 1970; 77: 1: 27—36.
26. Grossman H., Levin A.R., Winchester P.H., Auld P.A. Pulmonary hypertension in the Wilson—Mikity syndrome. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972; 114: 2: 293—299.
27. Братанов Б.Ц. (ред.). Клиническая педиатрия. В 2 т. София: Мед и физкульт 1987; 1: 69. (Bratanov B.C. (ed). *Clinical pediatrics*. In 2 v. Sofia: Med i fizkul't 1987; 1: 69.)
28. Mikity V.G., Taber P. Bronchopulmonary dysplasia oxygen toxicity and the Wilson—Mikity syndrome. *Pediatr Clin N Am* 1973; 2: 419—431.
29. Hodgman J.E. Relationship between Wilson—Mikity syndrome and the new bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2003; 112: 1414—1415.
30. Takami T., Kumada A., Takei Y. et al. A case of Wilson—Mikity syndrome with high serum KL-6 levels. *J Perinatol* 2003; 23: 1: 56—58.
31. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А. и др. Врожденный дефицит сурфактанта: генетика, патология, диагностика, терапия. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2013; 5: 1: 12—20. (Ovsjannikov D.Ju., Beljashova M.A., Krushel'nickij A.A. et al. Congenital deficiency of surfactant: genetics, pathology, diagnosis, therapy. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2013; 5: 1: 12—20.)
32. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Зайцева Н.О. и др. Редкое интерстициальное заболевание легких — нейроэндокринная гиперплазия младенцев. *Педиатрия* 2013; 92: 3: 32—37. (Ovsjannikov D.Ju., Beljashova M.A., Zajceva N.O. et al. Rare interstitial lung disease — infants neuroendocrine hyperplasia. *Pediatrrija* 2013; 92: 3: 32—37.)
33. Ogihara T., Hirano K., Morinobu T. et al. Plasma KL-6 predicts the development and outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2006; 60: 5: 613—618.
34. Sosenko I.R., Bancalari E., Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia. In: A. Greenough, A.D. Milner (Eds.). *Neonatal Respiratory Disorders*. 2th ed. London: Hodder Arnold 2003; 415—422.

Поступила 03.03.14

Турбулентность ритма сердца у детей с гипертрофической кардиомиопатией как маркер электрической нестабильности миокарда

В.А. Макарова, И.В. Леонтьева

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Heart rate turbulence as a marker of myocardial electrical instability in children with hypertrophic cardiomyopathy

V.A. Makarova, I.V. Leontieva

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Турбулентность сердечного ритма — маркер электрической нестабильности миокарда, использующийся для стратификации риска внезапной сердечной смерти. Нами обследованы 50 детей в возрасте от 7 до 17 лет с гипертрофической кардиомиопатией. Программа обследования включала: стандартную электрокардиографию, доплерзохокардиографию, холтеровское мониторирование суточной ЭКГ. Анализировались параметры турбулентности ритма сердца: турбулентность onset и турбулентность slope. Нарушение турбулентности ритма сердца по показателю турбулентности onset более 0 выявлено у 5 из 24 пациентов, включенных в исследование. Патологические значения турбулентности slope менее 6 мс/RR—R выявлены у 3 пациентов. У 1 пациента выявлено нарушение обоих параметров. Нарушение турбулентности ритма сердца достоверно чаще встречалось у детей с неструктурной формой гипертрофической кардиомиопатии по сравнению с обструктивной формой ($\chi^2=3,05$; $p=0,08$). У всех детей с патологическими значениями турбулентности ритма сердца встречался один и более «больших» факторов риска внезапной сердечной смерти, что достоверно превышает их частоту в группах с нормальными показателями турбулентности ритма сердца ($\chi^2=7,11$; $p=0,007$). Среди пациентов с патологическим значением турбулентности onset достоверно чаще выявлялись синкопальные состояния ($\chi^2=5,12$; $p=0,02$). У одного такого пациента зафиксирована неустойчивая желудочковая тахикардия ($\chi^2=10,56$; $p=0,001$). Полученные нами данные позволяют предполагать, что турбулентность ритма сердца является дополнительным предиктором неблагоприятного течения гипертрофической кардиомиопатии у детей.

Ключевые слова: дети, подростки, гипертрофическая кардиомиопатия, турбулентность сердечного ритма, профилактика внезапной сердечной смерти.

Heart rate turbulence is a myocardial electrical instability marker used to stratify the risk of sudden cardiac death. Fifty children aged 7 to 17 years with hypertrophic cardiomyopathy were examined. The survey program included standard electrocardiography, Doppler echocardiography, and 24-hour Holter ECG monitoring. Heart rate turbulence parameters, such as turbulence onset and turbulence slope, were analyzed. According to turbulence onset greater than zero, heart rate turbulence impairment was identified in 5 of the 24 patients included in the survey. The abnormal turbulence slope values of less than 6 msec/RR were found in 3 patients. Both parameters were abnormal in 1 patient. Heart rate turbulence impairment was significantly more common in children with the non-obstructive form of hypertrophic cardiomyopathy than in those with its obstructive form ($\chi^2=3,05$; $p=0,08$). All the children with abnormal heart rhythm turbulence values had one or more major risk factors for sudden cardiac death, which significantly exceeds their rates in the normal heart rate turbulence groups ($\chi^2=7,11$; $p=0,007$). The patients with abnormal turbulence onset values were more often found to have syncope ($\chi^2=3,2$; $p=0,02$). One such patient was recorded to have unstable ventricular tachycardia ($\chi^2=10,56$; $p=0,001$). Our findings suggest that heart rate turbulence is an additional predictor of the unfavorable course of hypertrophic cardiomyopathy in children.

Key words: children, adolescents, hypertrophic cardiomyopathy, heart rate turbulence, prevention of sudden cardiac death.

Гипертрофическая кардиомиопатия — генетически обусловленное заболевание, являющееся основной причиной внезапной сердечной смерти у подростков. Установлено, что среди больных с гипертрофической кардиомиопатией максимальная частота внезапной сердечной смерти характерна для детей

в возрасте от 9 до 14 лет (8%), в 2–4 раза превышая таковую у взрослых пациентов (2–4%) [1]. Этим объясняется особая важность поиска предиктора внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией школьного возраста с целью своевременной первичной профилактики.

Факторы риска внезапной сердечной смерти установлены на основании обследования большой когорты взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [2]. Выделены так называемые «большие» и «возможные» факторы риска внезапной сердечной смерти. К большим факторам риска отнесены:отягощенная наследственность по гипертрофической кардиомио-

© В.А. Макарова, И.В. Леонтьева, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:64–68

Адрес для корреспонденции: Адрес для корреспонденции:

Макарова Виктория Александровна — асп. отделения патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н. проф., рук. того же отделения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

патии в сочетании с внезапной смертью близких родственников, экстремально выраженная гипертрофия межжелудочковой перегородки (более 30 мм), синкопальные состояния, перенесенная внезапная остановка кровообращения, потребовавшая проведения реанимационных мероприятий, неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку (снижение или минимальный прирост артериального давления), непостоянная и/или постоянная желудочковая тахикардия. В качестве возможных факторов риска рассматриваются фибрилляция предсердий, ишемия миокарда, обструкция выходного тракта левого желудочка, экстремальные физические нагрузки [3]. Гораздо меньшее число исследований было посвящено оценке факторов риска внезапной сердечной смерти у детей. Показано, что морфологические изменения миокарда при гипертрофической кардиомиопатии в виде гипертрофии и фиброза приводят к неомогенности процессов де- и реполяризации и способствуют развитию жизнеугрожающих аритмий.

Актуальным вопросом на сегодняшний день остается поиск неинвазивных методов диагностики электрической нестабильности миокарда как предиктора внезапной сердечной смерти. Одним из маркеров электрической нестабильности миокарда является турбулентность сердечного ритма.

Турбулентность сердечного ритма — изменение ритма, развивающееся в ответ на тахикардию. Турбулентность сердечного ритма является физиологической двухфазной реакцией синусового узла с барорефлекторным механизмом системной автономной регуляции, приводящим к быстрой компенсации гемодинамических изменений, вызванных желудочковыми экстрасистолами [4]. При нарушенном автономном контроле ритма сердца эта реакция ослаблена или полностью отсутствует. Вычисляются два основных параметра: начало турбулентности — учащение синусового ритма вслед за желудочковой экстрасистолей (TO — turbulence onset) и наклон турбулентности (TS — turbulence slope) — интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. За патологические значения турбулентности ритма сердца принимают положительные значения показателя турбулентности onset и значения показателя турбулентности slope менее 2,5 мс/ $R-R$. Впервые данные маркеры предложил использовать G. Schmitt в 1999 г. для оценки степени риска возникновения внезапной смерти у больных с инфарктом миокарда [4]. В ряде исследований [4–6] при проспективном наблюдении за данным контингентом больных установлена высокая чувствительность и специфичность этих показателей для прогноза внезапной сердечной смерти [5].

К сожалению, оценке показателей турбулентности сердечного ритма у детей посвящены единичные исследования [7, 8]. В наиболее крупном исследовании турбулентности ритма сердца у детей с идиопатиче-

ской экстрасистолей были предложены нормативы оценки турбулентности onset и slope. Существуют лишь единичные работы по оценке этих показателей у детей с органической сердечной патологией (дилатационная кардиомиопатия, катехолазависимая желудочковая тахикардия, нарушение сердечного ритма на фоне каналопатии) [8]. До настоящего времени отсутствуют работы по определению турбулентности ритма сердца у детей с гипертрофической кардиомиопатией.

Цель исследования: оценить турбулентность сердечного ритма у детей с гипертрофической кардиомиопатией.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 50 детей (36 мальчиков и 14 девочек) в возрасте от 7 до 17 лет с гипертрофической кардиомиопатией. Асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия выявлена у 36 пациентов, симметричная — у 14; обструктивная форма — у 24 (у 18 и 6 соответственно), необструктивная — у 26 (у 18 и 8 соответственно). Программа обследования включала: стандартную электрокардиографию, доплерэхокардиографию, холтеровское мониторирование суточной электрокардиографии.

Критериями включения в исследование были возраст менее 18 лет, эхокардиографическое подтверждение гипертрофии левого желудочка в виде увеличения толщины межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка более 2 Z-score по сравнению с нормативными значениями в зависимости от площади поверхности тела [9]. Признаком асимметричной гипертрофии миокарда являлось отношение толщины межжелудочковой перегородки к толщине задней стенки левого желудочка более 1,5. Критериями исключения были вторичные формы заболевания, протекающие с гипертрофией миокарда.

Все пациенты находились на базисной терапии, направленной на улучшение диастолической функции миокарда и коррекцию основных клинических проявлений заболевания. Блокаторы кальциевых каналов (изоптин) получали 51,5% обследованных, β -блокаторы — 48,8%, комбинированную терапию (изоптин + β -блокаторы) — 25,8%.

Всем пациентам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 ч с помощью системы MARS-8.0, США в 12 модифицированных грудных отведениях. Для включения в анализ турбулентности ритма сердца использовались следующие критерии: наличие не менее 20 синусовых интервалов $R-R$ до и после желудочковой экстрасистолы. Величина интервалов $R-R$, включенных в анализ, была менее 300 мс или не более 2000 мс; величина предэкстрасистолического интервала не менее 20% и постэкстрасистолическая пауза по крайней мере на 20% длиннее нор-

мального $R-R$ интервала. Рассчитывались параметры турбулентности ритма сердца: турбулентность onset (ТО) вычисляется по формуле:

$$ТО = \frac{(C+D)-(A+B)}{(A+B)},$$

где A и B — два интервала $R-R$, предшествующие желудочковой экстрасистоле; C и D — первые два интервала $R-R$ после постэкстрасистолической паузы.

Параметр турбулентность slope вычислялся как максимальное значение позитивного наклона линии линейной регрессии, рассчитанный между значениями интервала $R-R$ (мс) и последовательным номером интервала $R-R$, в любых 5 из 20 циклов интервалов $R-R$, следующих за желудочковой экстрасистолой (единица измерения — мс/ $R-R$) [4].

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Exell 7.0 с использованием пакета программы Statistica 8.0. (StatSoft., Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 50 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией у 30 была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия по данным холтеровского мониторинга. Удовлетворили критериям включения в анализ турбулентности ритма сердца 24 ребенка. Представленность желудочковой экстрасистолии за сутки колебалась от 6 до 5952 ($462,45 \pm 1348,7$).

Среднее значение турбулентности onset по группе составило — $2,47 \pm 4,19\%$, колебания значений от — $8,45$ до $8,15\%$. Среднее значение турбулентности slope по группе составило $16,9 \pm 11,7$ мс/ $R-R$, колебания значений от $3,28$ до $42,3$ мс/ $R-R$.

Нарушение турбулентности ритма сердца по показателю турбулентности onset более 0 выявлено у 5 пациентов. При этом среднее значение турбулентности onset составило $4,57$ [$2,62$; $6,52$], минимальное — $0,84\%$; максимальное — $8,15\%$.

Значение турбулентности slope менее $2,5$ мс/ $R-R$, принятое в качестве патологического уровня турбулентности ритма сердца у взрослых пациентов, не было зарегистрировано у обследованных нами детей. В то же время при использовании более мягкого критерия патологического значения турбулентности slope менее 6 мс/ $R-R$, предложенного в настоящее время для использования в педиатрической практике, нарушение турбулентности ритма сердца выявлено у 3 пациентов. При этом среднее значение составило $4,17$ [$3,28$; $5,07$] мс/ $R-R$, минимальное значение $3,28$ мс/ $R-R$, максимальное значение $5,07$ мс/ $R-R$.

У 1 больного установлено нарушение обоих параметров турбулентности ритма сердца — турбулентность onset $1,42\%$ и турбулентность slope $4,7$ мс/ $R-R$. Особенности клинической картины у этого пациента являлись экстремально выраженная гипертрофия миокарда (толщина межжелудочковой перегородки

41 мм), отягощенная наследственность по гипертрофической кардиомиопатии у родственников II степени (дядя отца).

Степень выраженности гипертрофии миокарда не различалась у детей с нормальными и патологическими значениями турбулентности ритма сердца. Так, средние значения толщины межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки левого желудочка у детей с нормальными показателями турбулентности ритма сердца составили $28,4 \pm 6$ и $13,5$ мм против $27,7 \pm 5,6$ и $17,7$ мм соответственно у детей с патологическими значениями турбулентности ритма сердца ($\chi^2=2,33$; $p>0,1$).

При анализе взаимосвязи патологических значений турбулентности ритма сердца и структурных вариантов гипертрофической кардиомиопатии установлено, что нарушение турбулентности ритма сердца достоверно чаще ($\chi^2=3,05$; $p=0,08$) встречается у детей с необструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии ($n=6$; $q=0,84$), у детей с обструктивной формой ($n=1$; $q=0,16$). При необструктивном варианте нарушение турбулентности ритма сердца выявлено у 4 пациентов с асимметричной формой гипертрофической кардиомиопатии и у 2 — с симметричной. Установлена достоверная связь между нарушением турбулентности ритма сердца и асимметричной необструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии ($\chi^2=3,74$; $p<0,05$).

В настоящее время основным критерием стратификации риска неблагоприятного течения гипертрофической кардиомиопатии является наличие «больших» факторов риска внезапной сердечной смерти. У всех (100%) детей с патологическими значениями турбулентности ритма сердца встречался один и более «больших» факторов риска внезапной сердечной смерти, что достоверно превышает их частоту в группах с нормальными показателями турбулентности ритма сердца ($n=9$; $q=0,53$).

Особое внимание в нашем исследовании было уделено взаимосвязи синкопальных состояний и патологических значений турбулентности ритма сердца, так как в настоящее время синкопальные состояния рассматриваются в качестве независимого предиктора внезапной сердечной смерти. Установлена взаимосвязь синкопальных состояний и патологических значений турбулентности ритма сердца ($\chi^2=4,94$; $p<0,05$). Кроме того, отмечено, что у пациентов с патологическим значением турбулентности onset достоверно чаще выявляются синкопальные состояния — в 3 из 5 случаев, в сравнении с детьми с нормальными показателями турбулентности onset — у 2 из 15 пациентов ($\chi^2=5,12$; $p=0,02$). У одного пациента с патологическими значениями турбулентности onset зафиксирована неустойчивая желудочковая тахикардия, у детей с нормальными показателями турбулентности ритма сердца неустойчивая желудочковая тахикардия не регистрировалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Турбулентность ритма сердца — новый неинвазивный электрофизиологический показатель, который служит дополнительным предиктором в стратификации риска внезапной сердечной смерти. Турбулентность ритма сердца включена в рекомендации по стратификации риска внезапной сердечной смерти у больных перенесших инфаркт миокарда [10]. Продемонстрировано, что турбулентность ритма сердца обладает большей предиктивной способностью в оценке риска общей смертности, чем низкая фракция выброса [11, 12]. Показатель турбулентности ритма сердца имеет значение и как предиктор внезапной сердечной смерти. Установлено, что сочетание патологических значений обоих параметров турбулентности ритма сердца (*slope* и *onset*) увеличивает риск остановки сердца [5].

У больных, страдающих застойной сердечной недостаточностью, патологические изменения турбулентности ритма сердца явились более значительным фактором риска сердечной смерти, чем желудочковая тахикардия, низкие показатели вариабельности сердечного ритма и сниженная барорефлекторная чувствительность [13]. Результаты полученных исследований свидетельствуют об актуальности изучения показателей турбулентности ритма сердца не только у больных, перенесших инфаркт миокарда, но и у лиц, страдающих другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно у пациентов, отягощенных по внезапной смерти.

Меньшее количество исследований посвящено анализу показателей турбулентности ритма сердца у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Так, при обследовании взрослых лиц с гипертрофической кардиомиопатией выявлена большая частота патологических значений турбулентности ритма сердца всех типов по сравнению со здоровыми лицами [14]. Однако в других работах не выявлено особенностей данных показателей в группе обследованных с идиопатической экстрасистолией и гипертрофической кардиомиопатией по сравнению с контролем, а также не обнаружено влияния турбулентности ритма сердца на прогноз [15].

В настоящее время известны лишь единичные исследования по изучению турбулентности ритма сердца у детей [7, 8, 16]. Так, в работе В.Н. Комолятовой проведена оценка турбулентности ритма сердца у 70 детей с идиопатической экстрасистолией без органической патологии сердца. За патологические значения параметра турбулентности *onset* были приняты величины более 0. Средние значения турбулентности *onset* составили $-2,39 \pm 3,63\%$ [8]. Частота патологических значений турбулентности *onset* составила 12,9%. У 90,1% пациентов с патологическими параметрами турбулентности *onset* (при органической патологии и идиопатической экстрасистолии) было отмечено

неблагоприятное течение заболевания (синкопе, толерантность к антиаритмической терапии, аритмогенная дилатация полостей, летальный исход).

В нашем исследовании среднее значение турбулентности *onset* у обследованных с гипертрофической кардиомиопатией не отличалось от такового в группе с идиопатической экстрасистолией, однако частота патологических параметров турбулентности *onset* в группе детей с гипертрофической кардиомиопатией была выше и составила 29%. При анализе клинических особенностей пациентов с патологическим значением турбулентности *onset* при гипертрофической кардиомиопатии отмечена достоверно более высокая концентрация «больших» факторов риска. Синкопальные состояния отмечены в 3 из 5 случаев в сравнении с детьми с нормальными показателями турбулентности *onset* ($p=0,0076$), кроме того, у 1 пациента зафиксирована неустойчивая желудочковая тахикардия. Эти результаты показывают, что у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, имеющих патологические значения турбулентности *onset*, вероятно, более неблагоприятное течение заболевания.

За критерии диагностики патологических значений параметра турбулентности *slope* были приняты величины менее $2,5 \text{ мс}/R-R$. Средние значения турбулентности *slope* в нашем исследовании были сопоставимы с аналогичными показателями, полученными при обследовании пациентов с идиопатической экстрасистолией. Величина турбулентности *slope* менее $2,5 \text{ мс}/R-R$ является критерием патологического значения турбулентности ритма сердца у взрослых. Этот показатель был предложен у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании патологические значения турбулентности *slope* менее $2,5 \text{ мс}/R-R$ отсутствовали. По данным В.Н. Комолятовой, у детей с различной кардиоваскулярной патологией показатели турбулентности *slope* менее $2,5 \text{ мс}/R-R$ также не встретились. Вместе с тем у детей с неблагоприятным течением и исходом органической кардиоваскулярной патологии минимальные значения турбулентности *slope* составили $5,6 \text{ мс}/R-R$ [8]. В связи с этим авторы предложили в качестве патологического значения турбулентности ритма сердца принимать параметры турбулентности *slope* менее $6 \text{ мс}/R-R$. Среди обследованных в нашей группе данные параметры у 3 из 24 пациентов ($q=12,5$) удовлетворяли этим критериям; причем среднее значение составило $4,17 [3,28; 5,07] \text{ мс}/R-R$. Аналогичные данные по патологическим значениям турбулентности *slope* менее $6 \text{ мс}/R-R$ у лиц молодого возраста получены в работе М. Kowalewski и соавт. [6]. Отсутствие проспективных наблюдений за детьми с патологическими значениями турбулентности ритма сердца затрудняет возможность исследования этих показателей как критериев риска внезапной сердечной смерти у детей. Вместе

с тем единичные наблюдения за детьми с кардиомиопатией и патологическими параметрами турбулентности slope менее 6 $\text{мс}/R-R$, умершими в течение наблюдения, позволили предположить, что они могут иметь значение в детской популяции. В связи с чем мы считаем, что детей с гипертрофической кардиомиопатией и параметрами турбулентности slope менее 6 $\text{мс}/R-R$ следует относить к группе риска по внезапной сердечной смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования по оценке турбулентности ритма сердца у детей с гипертрофической кардиомиопатией отсутствуют, однако полученные нами данные

позволяют предполагать, что турбулентность ритма сердца является дополнительным предиктором неблагоприятного течения указанного заболевания у детей. Особое внимание заслуживает взаимосвязь патологических значений турбулентности ритма сердца и предвестников жизнеугрожающих аритмий (эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии и синкопальных состояний). Полученные нами данные позволяют расценивать патологические значения турбулентности ритма сердца как маркер электрической нестабильности миокарда. Этот параметр может быть дополнительным показанием к имплантации искусственного кардиовертера дефибриллятора у больных с гипертрофической кардиомиопатией с целью профилактики внезапной сердечной смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ostman-Smith I., Wettrell G., Keeton B. et al. Age- and gender specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008; 29: 1160–1167.
2. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. ACC/ESC Clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687–1689.
3. ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 6: 153–203.
4. Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 130–136.
5. Bauer A., Barthel P., Schneider R. et al. Dynamics of heart rate turbulence. *Circulation* 2001; 104: 11–339.
6. Barthel P. Heart rate turbulence in post-myocardial infarction patients with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2000; 35: 144–148.
7. Kowalewski M. Heart rate turbulence in children — age and heart rate relationships. *Pediat Res* 2007; 62: 6: 710–714.
8. Комолятова В.Н. Характеристика проаритмогенных маркеров электрической нестабильности миокарда у детей и подростков: Автореф дисс. ... канд. мед. наук. М 2009; 22. (Komolyatova V.N. Feature proarrhythmogenic markers myocardial electrical instability in children and adolescents: Avtoref. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2009; 22.)
9. Pettersen M.D., Wei D., Skeens M.E. et al. Regression equations for calculation of Z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: An echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 8: 922–934.
10. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2008; 118: 1497–1518.
11. Bauer A., Malik M., Schmidt G. et al. Heart rate turbulence: standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. International society for holter and non-invasive electrophysiology consensus. *JACC* 2008; 52: 1353–1365.
12. Exner D. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction — the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2275–2284.
13. Morley-Davies A., Dargie H.J., Cobbe S.M. et al. Heart rate turbulence: a novel holter derived measure and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 408–410.
14. Букия И.Р., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Турбулентность ритма сердца и микровольтная альтернация зубца Т у больных с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиология* 2013; 9: 53: 40–46. (Bukiia I.R., Tsaregorodtsev D.A., Sulimov V.A. et al. Heart rate turbulence and T-wave alternans as markers of risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiya* 2013; 9: 53: 40–46.)
15. Kawasaki T., Sakai C., Harimoto K. et al. Holter monitoring and long-term prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol* 2012; 122: 1: 44–54.
16. Karakurt C. Prognostic value of heart rate turbulence and heart rate variability in children with dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 2007; 62: 31–37.

Поступила 18.03.14

Скрытые повреждения миокарда после сердечно-легочной реанимации у подростка без предшествующей патологии сердца

А.С. Шарыкин, И.И. Трунина, Ю.В. Потанина, Э.А. Шакарова, И.Ф. Острейков,
И.Л. Степанищев, Т.В. Селютин

Тушинская детская городская больница; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Latent myocardial damage after cardiopulmonary resuscitation in a teenager without prior cardiac disease

A.S. Sharykin, I.I. Trunina, Yu.V. Potanina, E.A. Shakarova, I.F. Ostreikov,
I.L. Stepanishchev, T.V. Selyutina

Tushino City Children's Hospital, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Сердечно-легочная реанимация является неотъемлемой частью интенсивной терапии при ряде заболеваний у детей и подростков, наиболее часто — при врожденных пороках сердца, критических нарушениях сердечного ритма или тяжелых травмах. Данная процедура способна запустить каскад осложнений, большинство из которых подробно не изучены, многие из них связывают с исходным заболеванием. Мы располагаем уникальным наблюдением, касающимся подростка 14 лет без какой-либо патологии сердца, перенесшего развернутые реанимационные мероприятия, включая непрямой массаж сердца, интубацию трахеи с искусственной вентиляцией легких, а также несколько электрических дефибрилляций с транзиторным повреждением миокарда.

Ключевые слова: дети, сердечно-легочная реанимация, осложнения, дефибрилляция, тропонин, КФК-МВ.

Cardiopulmonary resuscitation is an integral part of intensive care in children and adolescents with a number of diseases, most commonly with congenital heart disease, critical cardiac arrhythmias, or severe traumas. This procedure can cause a number of complications, most of them are still completely unstudied, and many of them are associated with the underlying disease. We have a unique case report of a 14-year-old boy without any cardiac disease, who underwent extensive resuscitative measures, including closed-chest massage, tracheal intubation with mechanical ventilation, as well as a few electrical defibrillations with transient myocardial injury.

Key words: children, cardiopulmonary resuscitation, complications, defibrillation, troponin, creatine phosphokinase-MB.

Сердечно-легочная реанимация является неотъемлемой частью интенсивной терапии при ряде заболеваний у детей и подростков, наиболее часто — при врожденных пороках сердца, критических нарушениях сердечного ритма или тяжелых травмах.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:69–73

Адрес для корреспонденции: Шарыкин Александр Сергеевич — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Трунина Инна Игоревна — д.м.н., зав. кардиологическим отделением Тушинской детской городской больницы

Потанина Юлия Владимировна — к.м.н, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и общей терапии той же больницы

Шакарова Этери Альбертовна — врач высшей категории, зав. отделением функциональной диагностики той же больницы

Степанищев Игорь Львович — зав. отделением психоневрологии той же больницы

Селютин Татьяна Викторовна — врач отделения лучевой диагностики той же больницы

Острейков Иван Федорович — д.м.н., проф., зав. каф. анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста РМАПО 125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Данная процедура способна запустить каскад осложнений, большинство из которых подробно не изучены, и многие из них связывают с исходным заболеванием. Мы располагаем уникальным наблюдением за подростком 14 лет без какой-либо патологии сердца, перенесшим развернутые реанимационные мероприятия, включая непрямой массаж сердца, интубацию трахеи с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), а также несколько электрических дефибрилляций.

ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Больной С., 14 лет, рост 180 см, масса 62 кг, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии Тушинской детской городской больницы с диагнозом «Состояние после клинической смерти».

Из анамнеза известно, что в другом учреждении при неинвазивной медицинской процедуре проводилась общая ингаляционная анестезия фторотаном.

Через несколько минут после окончания анестезии отмечена прогрессирующая брадикардия с переходом в асистолию. Пациент был интубирован, выполнялись реанимационные мероприятия в течение 20 мин с использованием непрямого массажа сердца, медикаментозных средств и дефибриллятора. Суммарная использованная энергия составила 2000 Дж.

Из анамнеза жизни: ребенок рос и развивался соответственно возрасту, с 3 лет состоял на диспансерном учете по поводу бронхиальной астмы, последнее обострение — более 2 лет назад, с учета снят. Оперативные вмешательства ранее не проводились, компоненты и препараты крови не переливались. Аллергические реакции на пищевые продукты и лекарственные препараты не отмечались.

На момент поступления в реанимационное отделение состояние крайне тяжелое за счет симптомов поражения ЦНС, дыхательной и сердечной недостаточности. ИВЛ мешком Амбу. Сознание угнетено, арефлексия, адинамия, атония. Зрачки широкие, D=S, фотореакция отсутствует. Температура тела 36,4°C. Артериальное давление 70/45 мм рт.ст.

В отделении начата ИВЛ с помощью аппарата Draeger Evita XL в режиме IPPV. Аускультативно дыхание в легких везикулярное, проводится равномерно во все отделы, хрипы не выслушиваются. SaO₂=98% при концентрации кислорода в подаваемой смеси 40%. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 120 в минуту. Артериальное давление 110/55 мм рт.ст. на фоне инфузии дофамина (10 мкг/кг/мин). Живот не вздут, мягкий, перистальтика не выслушивается. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. По желудочному зонду — небольшое количество темно-коричневого отделяемого. После установки мочевого катетера моча не получена.

По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки, компьютерной томографии головы и шейного отдела позвоночника, выполненных в день госпитализации, патологических изменений не выявлено.

ЭКГ — миграция водителя ритма, тахикардия с частотой сердечных сокращений 98–103 в минуту, признаки диффузной субэпикардиальной ишемии переднебоковой стенки левого желудочка (см. рисунок). Эхокардиография — размеры полостей сердца в пределах нормы, клапанный аппарат без видимых изменений, систолическая функция левого желудочка в пределах нормы (ударный объем 58,5 мл, фракция выброса 61,7%, фракция укорочения 33%, минутный объем сердца 5,20 л/мин), выпота в полости перикарда нет.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — признаки умеренной гепатомегалии, диффузных изменений поджелудочной железы и паренхимы почек.

Через 3 ч после поступления в отделение реанимации появились минимальные движения в конечностях на фоне диффузной мышечной гипотонии и гипорефлексии, единичные самостоятельные дыхательные движения. Частота сердечных сокращений 100–130 в минуту. Артериальное давление 110/60 мм рт.ст. на фоне продолжающейся инфузии дофамина. По желудочному зонду — застойно-гипоксическое отделяемое в умеренном количестве. Улучшился темп диуреза до 2,5 мл/кг/ч, однако сохранялась небольшая гематурия.

На фоне первоначальной глубокой медикаментозной седации осуществлялась постепенная активизация пациента. К 3-м суткам отмечено восстановление сознания, двигательной активности, рефлексов. Очаговой неврологической симптоматики нет. Гемодинамика стабильная при дозе дофамина 5 мкг/кг в минуту. Проводилось энтеральное кормление через зонд. Нормализовалась функция почек, гематурии нет.

К 6-м суткам — полная отмена кардиотонической поддержки, проведена экстубация трахеи. При последующем наблюдении отмечалась быстрая истощаемость рефлексов пациента, частичная дезориентация в собственной личности, периодически — психомоторное возбуждение с потерей вербального контакта. На ЭЭГ — общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга, зональные различия сглажены. Непостоянная межполушарная асимметрия в центрально-височной и теменно-височной областях за счет преобладания медленных волн справа, периодически слева. Дисфункция дизэнцефальных стволовых структур ближе к выраженной.

Прогрессирующее улучшение статуса позволило перевести больного на 9-е сутки для долечивания в отделение психоневрологии. Через 1 мес высшие корковые функции и речь в пределах нормы. Легкая тетрапирамидная недостаточность D>S. Легкая тугоподвижность в правом локтевом суставе. Походка с элементами атаксии. Черепно-мозговая иннервация без особенностей. При компьютерной томографии головного мозга — легкая субатрофия корково-подкорковых структур.

Динамика ЭКГ (см. рисунок): формирование очаговых изменений миокарда маловероятно. Сохраняется миграция водителя ритма по предсердиям. Динамика эхокардиографии: систолическая и диастолическая функции сердца не нарушены, дискинезий миокарда нет. Динамика концентрации ферментов в крови представлена в таблице. Отмечена их нормализация к 30-м суткам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы эффективности и безопасности сердечно-легочной реанимации остаются актуальными до последнего времени. Особенно важной является

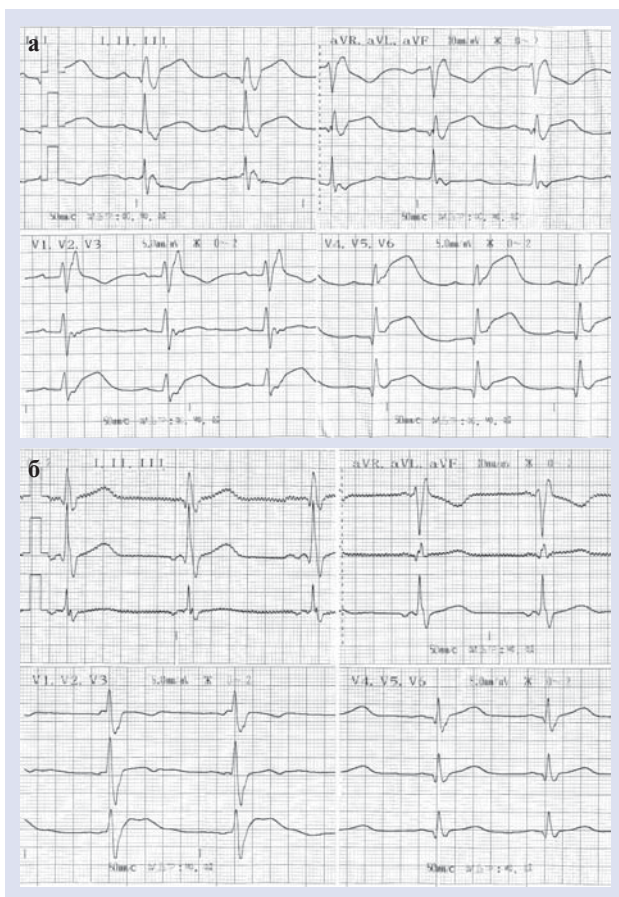


Рисунок. ЭКГ при поступлении в отделение реанимации (а) и на 25-е сутки после реанимационных мероприятий (б)

оценка степени повреждения жизненно важных органов — головного мозга, сердца, почек в зависимости от используемых методов восстановления кровообращения.

В нашем наблюдении клинически выраженным было поражение головного мозга с остаточным дефицитом к 30-м суткам после эпизода асистолии, что может быть связано с наиболее высокой чувствительностью нервной ткани к недостатку кислорода, возникающему во время реанимации. В меньшей степени пострадали почки, полностью восстановив свою функцию уже к 3-м суткам.

Подтверждение повреждения сердца является са-

мой сложной задачей, так как оно чаще всего наиболее скрыто. В его диагностике основное внимание обычно уделяют наличию признаков инфаркта миокарда, наиболее типичной причиной которого является предшествующая ишемическая болезнь сердца. Однако известно, что клинические симптомы острой ишемии миокарда могут быть проявлением и других заболеваний, а с другой стороны, инфаркт миокарда может протекать бессимптомно или с атипичными симптомами. Кроме того, возможно отсутствие изменений на ЭКГ, несмотря на наличие очагов некроза, или наоборот, изменения *ST—T* могут сопровождать другие состояния — эмболию легочной артерии, внутричерепные процессы, острый перикардит, изменения электролитного состава крови, гипотермию, гипертрофию миокарда и т.д. [1]. Таким образом, на современном этапе в диагностике инфаркта миокарда важнейшую роль приобретают биохимические исследования, включенные в следующий симптомокомплекс: повышение уровня сердечных биомаркеров (предпочтительно сердечных тропонинов) выше 99-го перцентиля, установленного для контрольной группы, в сочетании с одним из факторов — клиническими симптомами ишемии; значительные изменения сегмента *ST—T* или впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса; развитие патологического зубца *Q* на ЭКГ; обнаружение визуальных признаков утраты жизнеспособного миокарда (сцинтиграфия миокарда) или региональных аномалий движения стенки желудочка (эхокардиограмма); идентификация интракоронарных тромбов при ангиографии или на аутопсии. При этом к основным критериям некроза миокарда относится «утечка» миокардиальных ферментов — КФК-МВ и тропонина I, позволяющих также осуществлять стратификацию риска. Так как КФК и КФК-МВ могут выбрасываться скелетными мышцами, наиболее специфичным и чувствительным к повреждению миокарда считается тропонин I.

Девяносто девятый перцентиль как пороговый уровень маркеров выбран вследствие того, что допустимый ложноположительный результат не должен превышать 1%. Оптимальная точность измерений определяется коэффициентом вариации для 99-го пер-

Таблица. Динамика концентрации ферментов в крови

Показатель	Срок наблюдения, сут				
	1-е	3-и	4-е	9-е	30-е
АСТ, Е/л	142	332	288	124	—
АЛТ, Е/л	194	631	533	134	—
ЛДГ, Е/л	N	2415	—	1343	549
КФК общ, Е/л	3030	28560	9580	2233	149
Тропонин I, нг/мл	—	3,44	—	0,09	0,0
КФК-МВ, нг/мл	—	28,76	—	10,02	5,36

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансминаза; АЛТ — аланинаминотрансминаза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК — креатинфосфокиназа.

центиля, который должен быть менее 10%. При показателе более 10% оценка изменений становится более затруднительной, однако уменьшается вероятность ложноположительных результатов. Использование аналитических наборов с коэффициентом вариации более 20% нежелательно [1].

Мы используем иммунохроматографические наборы «RAMP Troponin I Assay» и «RAMP CK-MB Assay» фирмы Response Biomedical Corp. (Канада) для количественного определения *in vitro* ферментов в цельной крови. Минимально определяемая концентрация тропонина I для данного набора составляет 0,03 нг/мл, пороговый уровень поражения миокарда (99-й перцентиль) для взрослых — 0,16 нг/мл. Коэффициент вариации для 99-го перцентиля равен 18% [2, 3]. Аналогичные показатели для КФК-МВ составляют: минимально определяемая концентрация 0,32 нг/мл, верхний пороговый уровень (99-й перцентиль) 8,5 нг/мл. Установленных норм для детского контингента нет.

С целью определения нормального уровня данных ферментов у подростков нами были проведены исследования у 30 пациентов, госпитализированных в плановое хирургическое отделение по поводу неущемленных паховых грыж или варикоцеле, не имевших патологии сердца, изменений артериального давления или каких-либо воспалительных процессов в организме, и с нормальными биохимическими показателями крови. Медиана возраста 13 лет (интерквартильный интервал 11,5–15,5 года), площадь поверхности тела $1,2 \pm 0,2$ м². Во всех случаях концентрация тропонина I в крови составляла 0,0 нг/мл (ниже чувствительности набора), а концентрация КФК-МВ равнялась 1,8 (интерквартильный интервал 1,3–2,3) нг/мл.

Незначительные изменения уровня маркеров отмечают при различных манипуляциях на сердце. Например, небольшое повышение уровня тропонина I (<1,5 нг/мл) выявляют при трансвенозной имплантации электродов электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, что может быть следствием механической травмы миокарда. А при повторных разрядах последнего значительный выброс тропонина обнаруживают у 40–90% пациентов. Аналогичные реакции возникают при выполнении эндокардиальной радиочастотной абляции, когда уровень тропонина I повышается в пределах 24 ч у 54–100% пациентов [4].

Использование элективной кардиоверсии (например, при устранении мерцательной аритмии) с кумулятивной энергией 250 ± 150 Дж, как правило, не сопровождается увеличением уровня тропонина I, а увеличение концентрации общей КФК и КФК-МВ при этом считается следствием исключительно повреждения скелетных мышц и коррелирует с общей использованной энергией дефибриллятора. Незначи-

тельное увеличение уровня тропонина I (0,6–1,5 нг/мл) обнаруживают только у 8–14% пациентов [4–6].

Гораздо большие сдвиги возникают после остановки сердца и последующей сердечно-легочной реанимации (у 80–85% пациентов) [7, 8]. Для клиницистов важно, следствием чего является увеличение уровня миокардиальных ферментов: 1) нераспознанного инфаркта миокарда, вызвавшего аритмию и остановку сердца; 2) значительного дисбаланса между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой; 3) электрической кардиоверсии или других реанимационных мероприятий с повреждением скелетной мускулатуры, в том числе мышц грудной клетки.

Как было показано в эксперименте, во время остановки сердца коронарный кровоток исчезает вплоть до начала реанимационной терапии, а во время нее остается сниженным до 10–20% от контрольной величины [9]. Известно также, что дефибрилляция сама по себе повреждает миокард [10]. Кроме того, возможна травма сердца при выполнении массажа. В единственном известном исследовании, посвященном реанимации без использования электротерапии, все равно было отмечено повышение концентрации тропонина I в крови с ее возвратом к нормальному уровню в течение 30 ч после восстановления кровообращения [11]. Таким образом, существует множество факторов, потенциально приводящих к повреждению сердечной мышцы.

При наличии предшествующих заболеваний сердца (кардиомиопатий, врожденных пороков сердца) у детей сывороточная концентрация тропонина I ассоциируется со степенью дисфункции миокарда и повышена у пациентов с выраженными симптомами недостаточности кровообращения и у умерших впоследствии больных [12]. В нашем наблюдении не было анамнестических или других указаний на наличие какой-либо болезни сердца у 14-летнего подростка, а также хронической сердечной недостаточности. Благоприятная динамика ЭКГ, удовлетворительная систолическая функция левого желудочка и отсутствие дискинезий миокарда при эхокардиографии свидетельствовали против формирования инфаркта миокарда. Таким образом, уровень тропонина I в первые 2 сут, превышающий пороговый в 20 раз, быстро снизившийся в течение 7 сут и вскоре достигший нуля, мог быть связан с диффузным повреждением миокарда вследствие реанимационных мероприятий (включая неоднократные разряды дефибриллятора). Концентрация КФК-МВ по «взрослым» меркам также нормализовалась (5,36 нг/мл), однако для подросткового возраста осталась несколько выше нормы, свидетельствуя об изменении энергообеспеченности миокарда, что требует динамического контроля.

Параллельное улучшение клинического статуса, показателей функции органов, общего уровня ферментов в крови и миокардиальных ферментов свиде-

тельствует об успешности проведенной реанимации и быстром восстановлении нарушенного кровообращения. Тем не менее зарегистрированные нами данные указывают на возможность диффузного обра-

мого повреждения миокарда при реанимационных мероприятиях с использованием электрической дефибрилляции в подростковом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1581–1598.
2. Wu A.H.B., Smith A., Christenson R.H. et al. Evaluation of a point-of-care assay for cardiac markers for patients suspected of acute myocardial infarction. Clin Chim Acta 2004; 346: 211–219.
3. Fortunato A., Soffiati G., Secco G. Evaluation of alternative sample types for point of care troponin I testing. AACC Annual Meeting and Clinical Lab Expo, 2007. http://responsebio.com/uploads/publications/AACC_Abstract_Poster_3.pdf
4. Newby L.K., Jesse R.L. ACCF 2012 Expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 23: 1–37.
5. Bonnefoy E., Chevalier P., Kirorian G. et al. Cardiac troponin I does not increase after cardioversion. Chest 1997; 111: 15–18.
6. Allan J.J., Feld R.D., Russell A.A. et al. Cardiac Troponin I levels are normal or minimally elevated after transthoracic cardioversion. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1052–1056.
7. Mullner M., Hirschl M.M., Herkner H. et al. Creatine Kinase-MB fraction and cardiac troponin T to diagnose acute myocardial infarction after cardiopulmonary resuscitation. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1220–1225.
8. Grubb N.R., Fox K.A., Cawood P. Resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: implications for cardiac enzyme estimation. Resuscitation 1996; 33: 35–41.
9. Kern K.B., Hilwig R., Ewy G.A. Retrograde coronary blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine: intracoronary Doppler evaluation. Am Heart J 1994; 128: 490–499.
10. Doherty P.W., McLaughlin P.R., Billingham M. et al. Cardiac damage produced by direct current countershock applied to the heart. Am J Cardiol 1979; 43: 225–232.
11. Lin C.C., Chiu T.F., Fang J.Y. et al. The influence of cardiopulmonary resuscitation without defibrillation on serum levels of cardiac enzymes: a time course study of out-of-hospital cardiac arrest survivors. Resuscitation 2006; 68: 343–349.
12. Шматкова Ю.В., Бершова Т.В., Басаргина Е.Н. и др. Иммунохимические медиаторы повреждения миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью. Педиатрия 2008; 2: 6–9. (Shmatkov Y.V., Bershova T.V., Basargina E.N., et al. Immunochemical mediators of myocardial damage in children with chronic heart failure. PEDIATRIA 2008; 2: 6–9.)

Поступила 28.04.14

Нарушение обмена мочевой кислоты у детей с острыми инфекционными диареями

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, И.А. Гутор, Ю.Р. Урманчеева

Казанский государственный медицинский университет; Республиканская клиническая инфекционная больница, Казань

Uric acid metabolic disorders in children with acute infectious diarrhea

S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin, I.A. Gutor, Yu.R. Urmanceeva

Kazan State Medicine University; Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan

Цель исследования: оценить распространенность и клинические особенности острых кишечных инфекций у детей, протекающих с синдромом гиперурикемии. **Пациенты и методы.** Проведено одномоментное поперечное исследование, включавшее наблюдение за 202 детьми с острыми кишечными инфекциями. Первую (исследуемую) группу составили 22 ребенка, у которых уровень мочевой кислоты в сыворотке крови был выше 416 мкмоль/л, вторую (контрольную) — 120 детей с нормальным уровнем мочевой кислоты (120–320 мкмоль/л). **Результаты.** Диагностически-значимую гиперурикемию регистрировали у 10,8% детей. Этиология острой инфекционной диареи не оказывала значимого влияния на частоту регистрации гиперурикемии. Поражение желудочно-кишечного тракта в форме гастроэнтероколита увеличивало риск развития гиперурикемии более чем в 2 раза (показатель отношения превалентностей $PR=2,7$; ДИ 1,03–7,2). Наличие рвоты увеличивало вероятность выявления гиперурикемии в 1,6 раза ($PR=1,6$; ДИ 1,1–2,3). **Выводы.** Вторичная гиперурикемия чаще развивается у детей от 3 до 7 лет. В нашем исследовании ее одинаково часто регистрировали как при вирусных, так и при бактериальных острых кишечных инфекциях, протекающих в виде гастроэнтероколита, со рвотой, обезвоживанием и ацетонемическим синдромом.

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, нарушение обмена мочевой кислоты, гиперурикемия.

Objective: to estimate the prevalence and clinical features of acute intestinal infections running with hyperuricemia in children. **Patients and methods.** A cross-sectional study was conducted in 203 children with acute enteric infections. Group 1 (a study group) included 22 children whose serum uric acid level was above 416 $\mu\text{mol/l}$ and Group 2 (a control group) comprised 120 children with normal uric acid level (120–320 $\mu\text{mol/l}$). **Results.** Diagnostically significant hyperuricemia was registered in 10,8% of the children. The etiology of acute infectious diarrhea had no significant impact on the registration rate of hyperuricemia. Gastrointestinal tract damage as gastroenterocolitis more than doubled the risk of hyperuricemia (prevalence ratio (PR)=2,7; CI 1,03–7,2). The presence of vomiting increased the probability of detecting hyperuricemia by 1,6 times ($PR=1,6$; CI 1,1–2,3). **Conclusion.** Secondary hyperuricemia occurs more frequently in children aged 3 to 7 years. In our study, it was equally often recorded in both viral and bacterial acute enteric infections appearing as gastroenterocolitis with vomiting, dehydration, and acetonemic syndrome.

Key words: children, acute enteric infections, uric acid metabolic disorders, hyperuricemia.

Гиперурикемия — биохимическая аномалия, которая возникает в результате избыточного поступления, продукции уратов и/либо вследствие пониженной почечной экскреции мочевой кислоты [1]. Существуют две составляющие эндогенного механизма развития гиперурикемии: повышение продукции мочевой кислоты — так называемый метаболический путь (около 10–15% всех случаев)

и уменьшение ее экскреции с мочой (85–90%) [1, 2].

Метаболический путь реализуется в условиях активации катаболизма белков, усиления скорости распада нуклеотидов и т.д. В то же время скорость утилизации конечных продуктов деградации пуринов связана с процессами реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах. Существует несколько таких механизмов. К их числу, в первую очередь, относят натрийзависимый механизм, когда реабсорбция мочевой кислоты в проксимальных отделах почечных канальцев идет параллельно с ионами натрия (натрийкотранспортные системы). Второй механизм — *GLUT9*-, *URAT1*-опосредованная регуляция уровня уратов в крови (фактически, активный транспорт) [2]. Эти механизмы обеспечивают корреляцию уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с ее количеством в моче и соответственно адекватную элиминацию из организма.

Клиническое значение длительной стойкой гиперурикемии разнообразно и включает развитие как

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:74–79

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — к.м.н., докторант каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф. той же каф.

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Гутор Ирина Анатольевна — врач Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова

Урманчеева Юлия Рустемовна — зам. гл. врача по медицинской части той же больницы

420140 Казань, пр. Победы, д. 83

симптоматики классической подагры с поражением суставов, так и уратной нефропатии (кристаллурии) и мочекаменной болезни [1, 3]. На сегодняшний день гиперурикемию ассоциируют с развитием метаболического синдрома, артериальной гипертензии, с хронической почечной патологией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, синдромом резистентности к инсулину [1, 3, 4].

У детей синдром гиперурикемии связывают, в первую очередь, с существованием сравнительно нечасто регистрируемого нервно-артритического диатеза. Его ассоциируют с врожденной аномалией или, точнее, с особенностями пуринового обмена, проявляющимися в конечном итоге гиперпродукцией мочевой кислоты [5]. В то же время работами отечественных исследователей показано, что высокий уровень мочевой кислоты можно найти у 40% детей с разными заболеваниями [6]. В частности, гиперурикемия может сопровождать истинную полицитемию и вторичные эритроцитозы, острые и хронические лейкозы, лимфомы, гемолитические анемии, аутоиммунные заболевания и пр., т.е. те процессы, при которых значительно усиливается обмен нуклеиновых кислот.

Учитывая универсальность механизма формирования гиперурикемии, мы предположили, что индукторами этого синдрома могут стать любые инфекционные заболевания, в том числе острые кишечные инфекции, нередко протекающие с обезвоживанием и развитием вторичного кетоацидоза. Эти факторы ассоциируются с активностью пуринового обмена и эффективностью элиминации солей мочевой кислоты [7,8]. Таким образом, оба механизма развития гиперурикемии могут реализовываться при острых диарейных заболеваниях, в том числе инфекционной природы.

Манифестация гиперурикемии может проявляться функциональными расстройствами центральной и вегетативной нервных систем (повышенной возбудимостью, нарушениями сна), расстройствами деятельности желудочно-кишечного тракта, экзантемами, формированием «подагрического синдрома» (артралгии), развитием кристаллурий и пр. [1,5]. Подобного рода симптомы нередко регистрируются в клинической картине острых кишечных инфекций у детей.

Цель настоящего исследования — оценить распространенность и клинические особенности острых кишечных инфекций у детей, протекающих с синдромом гиперурикемии.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одномоментное поперечное исследование были включены дети, госпитализированные в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Казани с клиническими проявлениями острой кишечной инфекции в период с января по декабрь 2012 г. Критерии

включения были: типичные формы заболевания, отсутствие тяжелого преморбидного фона, согласие родителей/опекунов детей на их участие в исследовании. Критерии исключения: признаки нервно-артритического диатеза, синдром ацетонемической рвоты в анамнезе. За больными устанавливалось ежедневное наблюдение в течение 5 ± 3 сут — до нормализации клинической симптоматики и выписки из стационара.

Кровь для определения уровня мочевой кислоты и электролитов забирали в 1-е сутки госпитализации. Исследование проводили на биохимическом анализаторе ABBOTT Architect. Этиологию острой кишечной инфекции подтверждали стандартными общепринятыми методами.

Статистический анализ проводили с использованием программ Statistica 8.0, Microsoft Excel 2007. В ходе работы рассчитывали следующие показатели (в зависимости от вида распределения): среднее значение, 95% доверительный интервал ($DI \pm 1,96SD$); медиану межквартильный размах (значения 25-го и 75-го процентилей); двусторонний *t*-критерий Стьюдента (модифицированный в группах с различными дисперсиями); критерий Манна—Уитни; критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Для оценки связи двух признаков (*r*) использовали метод ранговой корреляции по Спирмену. Для анализа зависимости одного признака от нескольких — линейный регрессионный анализ. Показатель отношения превалентностей (PR) рассчитывали, используя таблицы сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Принято считать, что нормальный уровень мочевой кислоты в крови у детей до 14 лет составляет 120–320 мкмоль/л. У взрослых пациентов (данные зарубежных исследователей) умеренную гиперурикемию регистрируют при уровне мочевой кислоты >416 мкмоль/л, выраженную — при 535 мкмоль/л и выше [9]. В России гиперурикемией считают повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин [10]. У детей вопрос, какой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови считать лабораторным критерием гиперурикемии, также не имеет однозначного ответа. Так, В.Р. Леньга и соавт. [11] называют цифру 268 мкмоль/л и выше. В.М. Чернышев в своем исследовании, посвященном изучению синдрома гиперурикемии у детей, указывает уровень 3,59 мг% (210 мкмоль/л) и выше [6].

Наше исследование включало наблюдение за 202 детьми с острой кишечной инфекцией. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше 320 мкмоль/л имели 60 (29,6%; DI 23,3–35,9%) пациентов. Проведя пилотные исследования (данные не опубликованы), посвященные изучению проявлений острых кишечных инфекций у детей с гиперурикеми-

ей (уровень мочевой кислоты выше 320 мкмоль/л), мы не выявили статистически значимых особенностей клинической симптоматики у наблюдавшихся пациентов. Было принято решение в группу пациентов с гиперурикемией включить больных с уровнем мочевой кислоты в крови выше 416 мкмоль/л. Таких детей было 22 (10,8%; ДИ 8,6–13%). Они составили 1-ю, исследуемую группу. Примечательно, что выраженную гиперурикемию (уровень мочевой кислоты выше 535 мкмоль/л) у этих детей наблюдали лишь у 5 (2,5%; ДИ 0,4–4,6%) из 202 пациентов. Во 2-ю, контрольную группу вошли дети с нормальным уровнем мочевой кислоты в крови (120–320 мкмоль/л). Таких пациентов было 120 (59,1%; ДИ 52,3–65,9%). У 23 (11,3%; ДИ 6,9–15,7%) из 202 детей регистрировали низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (<120 мкмоль/л), и они в исследование не вошли.

Количество мальчиков и девочек в сравниваемых группах было примерно одинаковым ($p=0,773$). По-видимому, пол не связан с фактом нарушения обмена мочевой кислоты у детей с острыми кишечными инфекциями. Средние показатели возраста также значимо не различались (медиана возраста в группе с гиперурикемией была равна 3 годам, межквартильный размах 1,7–4 года; в контроле — 2,9 года и 1,1–5 лет соответственно; $p=0,438$).

Известно, что снижение эффективности экскреции мочевой кислоты из организма человека в 85–90% случаев служит причиной развития как первичной, так и вторичной гиперурикемии [1–3]. Клинико-лабораторными маркерами этого состояния являются урикозурия и уратная кристаллурия [1]. Во 2-й группе детей с нормальным уровнем мочевой кислоты в крови уратурию диагностировали у 9 (7,5%; ДИ 2,8–12,2%)

детей. В 1-й группе с гиперурикемией кристаллы мочевой кислоты и ее солей в моче не выявляли вовсе.

Мы оценили частоту выявления гиперурикемии в разных возрастных группах. Среди пациентов раннего возраста (до 3 лет) статистически достоверных различий между группами выявлено не было. Нарушение обмена мочевой кислоты достоверно чаще регистрировали у пациентов от 3 до 7 лет ($p<0,001$). Показатель отношения превалентностей указывает на то, что вероятность развития гиперурикемии у детей с острыми кишечными инфекциями в этой возрастной группе больше в 2,5 раза ($PR=2,5$; ДИ 1,6–4,1). У пациентов старше 7 лет, напротив, гиперурикемию выявляли реже, чем в контроле ($p=0,044$). Корреляции возраста детей с уровнем мочевой кислоты в сыворотке их крови в целом выявлено не было ($r=0,573$; $p=0,538$). Также нет зависимости уровня мочевой кислоты от массы тела пациентов ($r=0,107$; $p=0,384$).

Мы оценили этиологические варианты острых инфекционных диарей в сравниваемых группах. Результаты приведены в табл. 1. Корреляции этиологии заболевания с уровнем мочевой кислоты в крови выявлено не было ($r=0,18$; $p=0,139$).

Топика поражения желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях зависит, в первую очередь, от возбудителя заболевания. Это подтверждают результаты нашего исследования. Чаще всего регистрировали гастроэнтеритические варианты течения инфекции, что вполне объяснимо, поскольку в этиологической структуре инфекционных диарей у детей преобладают ротавирусы. Воспалительные изменения на протяжении всего желудочно-кишечного тракта увеличивали частоту выявления гиперурикемии более чем в 2 раза ($PR=2,7$; ДИ 1,03–7,2), что отражено в табл. 2. В целом корреляцию уровня мочевой кисло-

Таблица 1. Частота регистрации гиперурикемии у больных с острыми кишечными инфекциями различной этиологии

Этиология кишечной инфекции	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=120)	p
Вирусные диареи	50 (29,9–70,1), 11	47,5 (38,6–56,4), 58	0,665
В том числе:			
бактериальная диарея	4,7 (–4,1–13,5), 1	2,5 (–0,3–5,3), 3	0,594
Сальмонеллез	4,7 (–4,1–13,5), 1	1,7 (–0,6–4), 2	0,388
Этиология не выяснена	45,3 (24,5–66,1), 10	50,8 (39,4–57,2), 60	0,803

Примечание. Здесь и в табл. 2: представлена доля в % (доверительный интервал), абсолютное значение.

Таблица 2. Зависимость топики поражения желудочно-кишечного тракта от уровня мочевой кислоты в крови обследованных детей

Топический диагноз	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=120)	p
Гастрит	13,6 (–0,7–27,9), 3*	6,7 (2,2–11,2), 8	0,261
Гастроэнтерит	63,7 (43,7–83,7), 14	68,3 (60–76,6), 82	0,665
Гастроэнтероколит	22,7 (5,2–40,2), 5	8,3 (3,4–13,2), 10	0,028, ($PR=2,7$; ДИ 1,03–7,2)
Энтерит	0	1,7 (–0,6–4), 2	0
Энтероколит	0	10,8 (5,2–16), 13	0
Гемоколит	0	4,2 (0,6–7,8), 5	0

ты в крови обследованных с уровнем поражения желудочно-кишечного тракта не выявили ($r=0,03$; $p=0,711$).

В силу особенностей показаний к госпитализации легкие формы острых кишечных инфекций у обследованных пациентов не были зарегистрированы. В подавляющем большинстве (86,4–88,3%) случаев госпитализированные дети переносили острые инфекционные диареи в среднетяжелой форме ($p=0,793$). Средний уровень мочевой кислоты был примерно одинаковым внутри сравниваемых групп и не зависел от формы тяжести инфекции ($p=0,871$ в 1-й группе; $p=0,912$ в контроле). Коэффициент корреляции также не показал связи между формой тяжести заболевания и уровнем мочевой кислоты в крови пациентов ($r=-0,02$; $p=0,817$).

Обезвоживание чаще регистрировали у детей 1-й группы. Так, если при нормальных показателях уровня мочевой кислоты в сыворотке крови состояние эксикоза диагностировали у 39 (32,5%; ДИ 24,1–40,9%) из 120 детей, то при гиперурикемии — у 10 (45,5%; ДИ 24,7–66,3%) из 22 детей ($p=0,24$). Степень обезвоживания также была выше при гиперурикемии, чем в контроле: соответственно у 8 (36,4%; ДИ 16,3–56,5%) из 22 и у 25 (20,8%; ДИ 13,5–28,1%) из 120, хотя $p=0,112$. Кроме того, при нарушении обмена мочевой кислоты эксикоз 2–3-й степени регистрировали достоверно чаще, чем умеренное обезвоживание ($p=0,030$). У подавляющего большинства (95,3–95,8%) обследованных детей в обеих группах диагностировали изотонический тип эксикоза.

Ацетонемический синдром чаще регистрировали при высоких значениях уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ($p=0,003$). Он развивался у 18 (81,8%; ДИ 65,7–97,9%) из 22 детей с гиперурикемией. Абсолютные значения уровня мочевой кислоты в этой группе пациентов были выше, хотя $p=0,378$. У детей с нормальными показателями уровня мочевой кислоты в сыворотке крови состояние кетоацидоза выявляли примерно в половине случаев — у 58 (48,3%; ДИ 39,4–57,2%) из 120. Примечательно, что даже в контрольной группе уровень мочевой кислоты в сыворотке был достоверно выше при кетоацидозе, чем без него ($p=0,045$). Существует корреляция между частотой развития ацетонемического синдрома и уровнем мочевой кислоты в крови детей с острыми кишечными инфекциями ($r=0,271$; $p=0,001$).

При оценке различий в клинической симптоматике между сравниваемыми группами учитывали: продолжительность и выраженность синдромов поражения желудочно-кишечного тракта, лихорадки, сроки госпитализации. Достоверные различия между сравниваемыми группами выявили лишь по частоте регистрации больных с синдромом рвоты. Так, количество детей со рвотой в 1-е сутки госпитализации было достоверно больше при гиперурикемии — 15 (68,2%; ДИ 48,7–87,7%) против 51 (42,5%; ДИ 33,7–51,3%)

в контроле ($p=0,045$), показатель отношения превалентностей $PR=1,6$, ДИ 1,1–2,3. Частота рвоты также была выше в этой группе (медиана 4 эпизода за день, межквартильный размах 3–10, во 2-ой группе — соответственно 3 и 2–6, $p=0,55$). Это вполне объяснимо, так как нарушение обмена пуринов ассоциировано с развитием кетоацидоза. Рвота купировалась быстрее в группе детей с повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке. На 3-й день госпитализации эпизодов рвоты в этой группе не наблюдали ни у одного ребенка.

Выраженность диарейного синдрома была примерно одинаковой в сравниваемых группах ($p>0,05$). Максимальная частота дефекаций приходилась на 2-й день госпитализации и не зависела от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови больных детей. Продолжительность диареи также не зависела от наличия гиперурикемии, составляя в среднем 3 сут ($p=0,894$).

На боли в параумбиликальной области чаще жаловались дети из 1-й группы — 12 (54,5%; ДИ 33,7–75,3%), в контроле абдоминальный синдром регистрировали реже — у 47 (39,2%; ДИ 30,5–47,9%) обследованных ($p=0,178$). Повышенное газообразование в кишечнике также чаще регистрировали у пациентов с гиперурикемией — у 6 (27,3%; ДИ 8,7–45,9%) из 22. У детей с нормальным уровнем мочевой кислоты в крови явления метеоризма выявили у 27 (22,5%; ДИ 15–30%) из 120 ($p=0,626$).

В качестве основной объективной характеристики инфекционно-токсического синдрома использовали выраженность и продолжительность лихорадки. В 1-й день госпитализации выраженность лихорадочной реакции была примерно схожей в сравниваемых группах (37,7°C). В последующие дни различия между группами по температурной реакции были также незначительными ($p>0,05$). Длительность лихорадки была примерно равной в обеих группах и составила немногим больше 3 сут ($p=0,965$).

Какой-либо корреляции между изменениями в общем, биохимическом анализе, кислотно-основном состоянии крови (количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и т.д., СОЭ, уровень гемоглобина, глюкозы, электролитов сыворотки) и концентрацией мочевой кислоты мы не выявили. Наши наблюдения подтвердили тот факт, что рутинные параклинические методы лабораторных исследований не могут быть использованы даже в качестве «предварительной» диагностики нарушений обмена мочевой кислоты у детей с острыми кишечными инфекциями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови детей с острыми кишечными инфекциями выше

320 мкмоль/л — явление достаточно распространенное, регистрируемое примерно у $\frac{1}{3}$ госпитализированных пациентов. Гипоурикемия (уровень мочевой кислоты <119 мкмоль/л) встречается значительно реже. Ее выявляли у каждого десятого ребенка. Уровень мочевой кислоты, соответствующий умеренной гиперурикемии у взрослых (более 416 мкмоль/л), регистрировали у 22 (10,8%; ДИ 8,6—13%) из 203 детей, а выраженную гиперурикемию (более 535 мкмоль/л) — лишь у 5 (2,5%; ДИ 0,4—4,6%) из 203 пациентов.

Повышенная продукция мочевой кислоты при острых кишечных инфекциях потенциально может быть связана с усилением катаболизма белков на фоне лихорадки, системной воспалительной реакции, вынужденного голодания и т.п. В качестве интегрального параметрического показателя активности этих процессов мы выбрали температурную реакцию больного, в частности, ее длительность и выраженность. По этим параметрам сравниваемые нами группы значимо не различались.

Определение возможных различий по топике поражений показало, что воспалительные изменения слизистой всего желудочно-кишечного тракта (в отличие от изолированного поражения только одного отдела кишечника) увеличивают частоту регистрации гиперурикемии более чем в 2 раза. Зависимости между формой тяжести острой кишечной инфекции и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови у обследованных детей обеих групп мы не нашли. В подавляющем большинстве случаев (86,4—88,3%) включенные в исследование пациенты переносили острую кишечную инфекцию в среднетяжелой форме, что и объясняет полученный результат.

«Включение» при определенных условиях механизмов регуляции уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, в первую очередь, связано с усилением ее экскреции с мочой. Объективно это должно выражаться в появлении кристаллов мочевой кислоты и ее солей в общем анализе мочи при гиперурикемии. Тем более что низкий *pH* мочи, который в силу вполне понятных причин при острых кишечных инфекциях регистрируют достаточно часто, способствует выпадению кристаллов мочевой кислоты. Результаты нашего исследования такой зависимости не показали. Возможно, снижение скорости элиминации уратов у детей с острыми кишечными инфекциями связано с обезвоживанием, которое приводит как к уменьшению диуреза, так и к развитию феномена «сгущения» крови. В нашем исследовании гиперурикемию действительно чаще регистрировали у детей с признаками дегидратации, причем степень эксикоза напрямую коррелировала с выраженностью нарушений обмена мочевой кислоты.

Возможно, существуют еще какие-то дополнительные, вмешивающиеся факторы (конфаундеры), приводящие к дестабилизации механизмов, обеспечи-

вающих гомеостаз мочевой кислоты и ее солей у детей с острыми инфекционными диареями. Одним из них можно считать особенность уже указанного URAT1-опосредованного активного транспорта уратов. Так, было показано, что снижение канальцевой секреции мочевой кислоты может быть связано с высокой концентрацией в сыворотке крови ряда органических кислот и их метаболитов (лактат, никотинат, ацетоацетат, оксibuтират, сукцинат), которые конкурируют с уратом за молекулы белка-транспортера [11]. Развивающиеся при острых кишечных инфекциях у детей ацидоз и лактат-ацидоз могут стать причиной гиперурикемии даже в отсутствие выраженной урикозурии. Это подтверждают результаты нашего исследования: кетоацидоз статистически достоверно чаще регистрировали при гиперурикемии ($p=0,003$). Существует корреляция частоты развития ацетонемического синдрома с уровнем мочевой кислоты в крови детей с острыми кишечными инфекциями ($r=0,271$; $p=0,001$). Более того, согласно нашим исследованиям, наличие кетоацидоза увеличивает частоту регистрации гиперурикемии в 1,7 раза (PR=1,7; ДИ 1,3—2,2).

Основным клиническим маркером ацетонемического синдрома является рвота. Кроме того, именно она чаще всего служит причиной обезвоживания при острых кишечных инфекциях у детей [7, 12]. В настоящем исследовании число детей со рвотой было значимо выше именно в группе с гиперурикемией. Наличие рвоты увеличивало вероятность выявления гиперурикемии в 1,6 раза. Нужно отметить, что у пациентов с высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови синдром рвоты купировался быстрее. На 3-и сутки госпитализации ни у одного ребенка в этой группе рвоты уже не было. Это косвенно подтверждает транзиторный характер гиперурикемии при острых кишечных инфекциях у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вторичная гиперурикемия чаще развивается у детей в возрасте от 3 до 7 лет. В нашем исследовании ее одинаково часто регистрировали как при вирусных, так и при бактериальных острых кишечных инфекциях, протекающих с проявлениями гастроэнтероколита, рвотой, обезвоживанием и ацетонемическим синдромом. По-видимому, нарушенные обменные процессы лежат в основе формирования тяжелых (или среднетяжелых) форм заболевания. С другой стороны, именно массивность поражения слизистой кишечника, большие внепочечные потери жидкости способствуют накоплению в организме токсичных метаболитов, усугубляющих состояние больного. Повторная рвота — основной фактор, способствующий развитию обезвоживания при острых кишечных инфекциях, ассоциирована с кетоацидозом и гиперурикемией. Все это необходимо учи-

тивать как в диагностическом, так и в терапевтическом отношении. Такие больные нуждаются в более агрессивной регидратационной терапии, с активной коррекцией метаболических нарушений (ацидоз, латент-ацидоз), патогенетически связанных с развитием гиперурикемии. Принимая во внимание мировой

опыт ведения взрослых пациентов с умеренной бессимптомной гиперурикемией [1,13], назначения специфической антиподагрической терапии в данной ситуации не требуется. Но для окончательного решения этого вопроса у детей необходимы дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Becker M.A. Asymptomatic hyperuricemia. 2013. <http://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia>
2. Becker M.A. Uric acid balance. 2014. <http://www.uptodate.com/contents/uric-acid-nephrolithiasis>.
3. Filiopoulos V., Hadjiyannakos D., Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. *Ren Fail* 2012;34: 4:510–520.
4. Chaudhary K., Malhotra K., Sowers J. et al. Uric Acid — Key Ingredient in the Recipe for Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 3: 208–220.
5. Сенаторова А.С., Осипенко Е.В. Ацетонемический синдром у детей. *Здоровье ребенка* 2007; 5: 8: 42–46. (Senatorova A.S., Osipenko E.V. Acetonemic syndrome in children. *Zdorov'e rebenka* 2007; 5: 8: 42–46.)
6. Чернышев В.М. Синдром гиперурикемии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск 1993; 49. (Chernyshev V.M. Hyperuricemia syndrome in children: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Krasnoyarsk 1993; 49.)
7. Анохин В.А., Халиуллина С.В., Гутор И.А. Ацетонемический синдром при острых кишечных инфекциях у детей. *Детские инфекции* 2012; 11: 1: 6–12. (Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Gutor I.A. Acetonemic syndrome with acute intestinal infections in children. *Detskije nfekcii* 2012; 11: 1: 6–12.)
8. Al-Shibli A., Tatari H.A., Ameri A.A. et al. Uric acid excretion in rotavirus gastroenteritis. *Paediat Int Child Health* 2014; 34: 1:19–23.
9. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2407.
10. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома. *Бюл сиб мед* 2012; 3: 14–17. (Bespalov I.D., Kalyuzhin V.V., Medyantsev Y.A. Asymptomatic hyperuricemia as a component of the metabolic syndrome. *Bjul sib med* 2012; 3: 14–17.)
11. Ленга В.Р., Пыпа Л.В. Фенотип ацетилирования и уровень мочевой кислоты у детей с недиабетическим кетоацидозом. *Лабораторная диагностика* 2008; 46: 4: 23–26. (Lenga V.R., Pyra L.V. Acetylation phenotype and uric acid levels in children with non-diabetic ketoacidosis. *Laboratornaja diagnostika* 2008; 46: 4: 23–26.)
12. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Николаева И.В. и др. Особенности острых кишечных инфекций, протекающих с синдромом обезвоживания. *Практическая медицина* 2013; 75: 6: 133–140. (Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Nikolaev I.V. et al. Features of acute intestinal infections with syndrome dehydration. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 75: 6: 133–140.)
13. Strazzullo P., Puig J.G. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17: 6:409–414.

Поступила 17.03.14

Катамнестический анализ эффективности галотерапии в оздоровлении и реабилитации часто болеющих детей

В.А. Доскин, З.С. Макарова

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Follow-up analysis of the efficiency of halotherapy in the health improvement and rehabilitation of frequently ill children

V.A. Doskin, Z.S. Makarova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Проведен анализ эффективности галотерапии в оздоровлении и реабилитации часто болеющих детей. В рандомизированное исследование были включены 450 часто болеющих детей в возрасте от 2 до 7 лет, посещавших дошкольное «учреждение компенсирующего типа». Дети переносили в течение года от 8–12 эпизодов острых респираторных инфекций, в 50–70% случаев заболевания протекали с осложнениями. В течение 15 лет дети находились под наблюдением педиатров, у них исследовался интерферонез, определялся уровень средних молекул, проводились консультации специалистов. Доказано иммуномодулирующее действие галотерапии на организм часто болеющих детей. Галотерапия нормализовывала гомеостатические системы детей, улучшала деятельность сердечно-сосудистой системы, способствовала повышению резистентности организма к респираторным инфекциям, обусловила снижение общей заболеваемости детей. В результате проведенных исследований были дополнены и уточнены показания и противопоказания к проведению галотерапии.

Ключевые слова: часто болеющие дети, галотерапия, реабилитация, оздоровление.

The paper analyzes the efficiency of halotherapy in the health improvement and rehabilitation of frequently ill children. This randomized study included 450 frequently ill children aged 2 to 7 years who went to a compensating-type preschool. Within the year, the children experienced 8–12 episodes of acute respiratory infections, which proceeded with complications in 50–70% of the cases. For 15 years, the children who had been followed up by pediatricians; interferonogenesis was examined, the level of middle molecules was estimated, and specialists' consultations were given. Halotherapy was proved to have an immunomodulatory effect on frequently ill children. It normalized the homeostatic systems of the children, improved cardiovascular performance, contributed to the body's higher resistance to respiratory infections, and caused a reduction in overall morbidity in the children. The performed studies were augmented and indications for and contraindications to halotherapy were specified.

Key words: frequently ill children, halotherapy, rehabilitation, health improvement.

Часто болеющие дети — наиболее многочисленная группа риска, подлежащая наблюдению педиатра детской поликлиники [1–3]. Как показали наши исследования и наблюдения других авторов, часто болеющие дети представляют собой гетерогенную группу, объединенную по нескольким признакам — снижению резистентности и предрасположенности к повторным инфекциям преимущественно респираторного типа [4, 5].

В педиатрической практике острые респираторные инфекции являются безусловной лидирующей патологией. Как известно, на долю острых инфекций дыхательных путей, гриппа и внебольничной пневмонии приходится более 96% всей инфекцион-

ной заболеваемости детей до 14 лет. При этом доля инфекционных заболеваний в структуре общей заболеваемости детского населения составляет почти 40% [5]. Проведенные нами исследования показали, что наряду со снижением резистентности для часто болеющих детей характерны полисистемность нарушений в состоянии здоровья. Так, заболевания центральной нервной системы регистрируются в $77 \pm 5\%$ случаев, сердечно-сосудистой системы — в $55 \pm 4\%$, дисбиоз кишечника — в $82 \pm 7\%$, аллергические заболевания — в $52 \pm 3\%$. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата у часто болеющих детей диагностируются в 2 раза чаще, органов пищеварения — в 4 раза. По сравнению с редко болеющими, у часто болеющих детей гиперактивность регистрируется в 2 раза чаще, нарушения пищевого поведения — в 2,3 раза, патологические привычные действия — в 3 раза, детские страхи — в 4,4 раза [6]. Аналогичная картина складывается и при анализе нервно-психического развития часто болеющих детей. Установлена следующая структура отклонений в нервно-психиче-

© В.А. Доскин, З.С. Макарова, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:80–84

Адрес для корреспонденции: Доскин Валерий Анатольевич — д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования

Макарова Зинаида Сергеевна — д.м.н., доц., проф. той же кафедры
123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

ском развитии этих детей: поведенческие нарушения — $98 \pm 2\%$, задержка развития активной речи — $48 \pm 7\%$, нарушения конструирования — $46 \pm 6\%$, нарушения сенсорного развития — $41,5 \pm 5\%$, логопедические расстройства — $85 \pm 8\%$, отсутствие готовности к поступлению в школу — $85 \pm 8\%$.

У часто болеющих детей отмечаются особенности иммунной системы:

- 1) морфофункциональная незрелость;
- 2) дизонтогенетический характер отклонений и их полиморфизм;
- 3) инфантильный тип иммунного реагирования;
- 4) недостаточность различных звеньев иммунной системы.

Чаще всего выявляются нарушения в первом звене защиты от вирусно-бактериальных инфекций, а именно, в местном иммунитете слизистых и системе интерферона (у $85-90\%$ детей). Содержание секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в слюне и назальном секрете у часто болеющих детей в 1,5 раза ниже, чем у редко болеющих. Продукция интерферона- α у часто болеющих детей снижена, у 70% из них она в 2,5 раза меньше по сравнению с редко болеющими. Продукция интерферона- γ у часто болеющих детей ниже [7].

Учитывая особенности развития и состояния здоровья часто болеющих детей, мы на протяжении многих лет вели поиск эффективных способов их оздоровления и реабилитации. Мы проанализировали более 47 различных способов и технологий, поставив на первое место принцип — создание оптимальных условий для развития детей с использованием общеоздоровительных мероприятий. При этом комплексность и приоритетность немедикаментозных технологий оздоровления перед медикаментозными были поставлены на первое место.

Немедикаментозные методы реабилитации, играющие вспомогательную роль у детей и взрослых с хроническими формами патологии [8–10], могут быть, по нашему мнению, наиболее адекватными и эффективными, прежде всего, у детей с пограничными отклонениями в состоянии здоровья, в том числе часто болеющих, занимая ведущее место в их оздоровлении. В качестве последних нами использовалась галотерапия. В процессе работы были определены схемы реабилитации, продолжительность реабилитационных воздействий, уточнены показания и противопоказания к её проведению.

Галотерапия — метод лечения и реабилитации, основанный на использовании искусственно созданного микроклимата соляных пещер и применении естественных природных факторов. Он разработан на основе спелеотерапии — метода лечения в условиях микроклимата соляных шахт. Галотерапия осуществляется в специально оборудованных помещениях — галокамерах, где создаются условия управляемого

микроклимата с контролируемой концентрацией сухого высокодисперсного аэрозоля хлорида натрия, гипоаллергенная, гипобактериальная воздушная среда, комфортные климатические условия, а также специальные аудиовизуальные воздействия.

Галокамера представляет собой два специально оборудованных помещения. В основном (лечебном) помещении площадью из расчета 6 м^2 на ребенка располагаются пациенты. На стенах нанесено специальное солевое покрытие, являющееся буферной емкостью по отношению к атмосферной влаге и способствующее поддержанию асептических условий среды. В этом помещении создается лечебная аэродисперсная среда, насыщенная сухим высокодисперсным аэрозолем хлорида натрия. Аэродисперсная среда создается галогенератором — аппаратом сухой солевой аэрозольтерапии. Последний располагается в смежном помещении — операторской и подает в лечебное помещение поток осушенного и очищенного воздуха, насыщенного высокодисперсными частицами солевого аэрозоля.

Основным лечебным фактором микроклимата является высокодисперсный ионизированный аэрозоль хлорида натрия в массовой концентрации от $0,5$ до 9 мг/м^3 и размером частиц $1-5 \text{ мкм}$. Сухой аэрозоль хлорида натрия имеет значительную величину отрицательного объемного заряда частиц ($6-10 \text{ нКл/м}^3$). Внутренние поверхности воздухоносных путей несут слабоположительный электрический заряд. Отрицательно заряженные частицы аэрозоля хлорида натрия, двигаясь в просвете респираторного тракта, оседают более интенсивно по сравнению с нейтральными частицами. Кроме того, отрицательный заряд увеличивает стабильность аэрозоля.

Таким образом, действие сухого аэрозоля оказывается более эффективным по сравнению с влажным. Использование его позволяет уменьшить дозу хлорида натрия, получаемую во время сеанса, а также за счет создания оптимальных температурно-влажных условий дает возможность избежать развития отека слизистой дыхательных путей и бронхоспазма, возникающих у ряда больных при применении влажных аэрозолей. Сухой высокодисперсный аэрозоль хлорида натрия оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие на микрофлору дыхательных путей, стимулирует реакции альвеолярных макрофагов, способствуя увеличению фагоцитирующих элементов, усилению их фагоцитарной активности и санации дыхательных путей. Он улучшает свойства бронхиальной слизи, оказывает секретолитическое и бронхолитическое действие.

Имеющиеся в литературе сведения о положительных эффектах галотерапии послужили основанием для разработки нами данного метода для реабилитации часто болеющих детей, страдающих повторными респираторными инфекциями [11].

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением в течение более 15 лет находились 450 часто болеющих детей в возрасте от 2 до 7 лет, посещающих дошкольное учреждение компенсирующего вида. Дети переносили в течение года от 4 до 8–12 эпизодов острых респираторных инфекций, в 50–70% случаев заболевания протекали с осложнениями.

При проведении реабилитации осуществлялся строгий медицинский контроль. Дети ежедневно осматривались врачами (авторами исследования) до и после проведения сеансов. В специально разработанной карте клинического наблюдения фиксировались данные осмотра, поведения, настроения ребенка. Особое внимание обращалось на состояние носоглотки и регионарных лимфоузлов, наличие или отсутствие катаральных явлений, определялась частота сердечных сокращений и дыхания, артериальное давление. В динамике осуществлялось исследование интерферонового статуса, содержание лизоцима в слюне, уровня средних молекул в моче, электрокардиографическое исследование.

Курс галотерапии составил 20 сеансов, проводимых ежедневно. На первоначальном этапе исследования была определена максимальная продолжительность сеанса — от 15 до 30 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что сеансы продолжительностью 15–20 мин оказывают такое же положительное влияние на заболеваемость, как и 30-минутные, достоверных различий получено не было ($p > 0,05$). В связи с этим в дальнейшем продолжительность сеанса для детей до 3 лет была установлена в 15 мин, для детей от 3 до 7 лет — 20 мин. С целью обеспечения адаптации к условиям галокамеры и предотвращения побочных эффектов первый сеанс начинался с 5 мин с постепенным увеличением продолжительности на 5 мин каждые 1–2 дня.

Для создания у детей хорошего эмоционального тонуса, улучшения настроения в сеансы галотерапии были включены просмотры диафильмов, чтение сказок, общеразвивающие занятия.

Сеансы проводились с группами детей не более 5–6 человек. Учитывая необходимость выполнения режимных моментов в дошкольном учреждении, галотерапию в течение дня получали не более 2 групп детей. Процедура осуществлялась специально подготовленным медицинским работником под обязательным контролем врача.

Предварительно проводились следующие исследования (кроме перечисленных ранее): клинический анализ крови, анализ мочи, осмотр оториноларинголога, по показаниям — консультация невропатолога,

аллерголога, иммунолога, рентгенография придаточных пазух носа и носоглотки, анализ мочи по Нечипоренко, эхоэнцефалоскопия, иммунологические исследования.

При проведении галотерапии перед началом сеанса дети одевали бахилы, халат, шапочку или косынку и только потом входили в лечебное помещение. Непосредственно перед сеансом проводился комплекс дыхательных упражнений в течение 5–10 мин.

По нашим наблюдениям, в процессе галотерапии у некоторых детей после 5–10 сеансов может отмечаться появление небольшого кашля, выделений из носа, которые проходят через 2–3 сеанса. Физикальные изменения в легких, нарушение самочувствия, повышение температуры и другие симптомы интоксикации при этом отсутствуют.

Как правило, эти явления проходили самостоятельно. Они могут рассматриваться в качестве местной реакции дыхательных путей в ответ на воздействие применяемых лечебных факторов. При наличии упорного кашля назначались тепловлажные ингаляции, обильное питье. Если при проведении галотерапии кроме местной реакции появлялось ухудшение самочувствия, повышение температуры, то это расценивалось как присоединение острой респираторной инфекции, что требовало отмены процедуры.

На фоне галотерапии, уже начиная с первых сеансов, отмечалось улучшение эмоционального состояния детей. Выявлялись также положительные изменения в вегетативном статусе, в частности, исчезновение бледности и мраморности кожных покровов (у 86,8%). У 60% детей после 8–15 сеансов определялась положительная динамика со стороны регионарных лимфоузлов.

На фоне галотерапии отмечалась нормализация показателей частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и артериального давления. Исследование данных показателей проводилось в течение всего курса галотерапии, до и после каждого сеанса. После сеансов галотерапии у большинства детей (у 62%) снижалась частота сердечных сокращений. У части детей при аускультации сердечные тоны становились более звучными. Артериальное давление понижалось у 32% детей, повышалось — у 28% и оставалось без изменений — у 40% детей.

Проведенные в динамике электрографические исследования (до и после курса галотерапии) выявили положительные изменения у 61% детей. У 84% детей они проявлялись в виде уменьшения обменных нарушений в миокарде, у 16% — определялось восстановление процессов реполяризации миокарда желудочков.

Незначительная отрицательная динамика электрографических показателей, отмеченная у небольшого процента детей, в основном была связана с интенсификацией обменных нарушений в миокарде и выявлялась только в тех случаях, когда сеансы гало-

терапии продолжались 30 мин. В этой связи в дальнейшей работе данное время экспозиции уже не использовалось, а максимальная продолжительность сеанса составила 20 мин.

Анализ заболеваемости респираторными инфекциями проводился путем сравнения показателей заболеваемости в группах детей за 9–12 мес до галотерапии и в течение 9–12 мес после ее окончания. Анализ показал снижение заболеваемости в 2,5 раза. Значительно снизилось также количество осложнений и частота использования антибактериальных препаратов. После галотерапии у большинства (у 70%) детей отмечалось исчезновение обструктивного синдрома, проявлений атонического дерматита (у 75%), происходило очищение миндалин от казеозного содержимого при сочетании повторных респираторных инфекций с хроническим тонзиллитом.

По нашим данным, галотерапия оказывает достоверное положительное влияние на заболеваемость детей всех возрастных групп, начиная с раннего возраста. Однако наиболее выражен этот эффект у детей старше 3–4 лет. Выявлено, что сеансы галотерапии в период их проведения не оказывают непосредственного превентивного действия на заболеваемость ОРВИ и гриппом.

Отмечено, что галотерапия оказывает выраженное влияние на интерферогенез и, прежде всего, на продукцию γ -интерферона ($p < 0,01$), уровень которого в результате реабилитации увеличился в 6 раз. Содержание лизоцима увеличилось в 3 раза, что указывает на активацию факторов местного иммунитета. Происходит нормализация нарушенных гомеостатических показателей, так, в 2,1 раза уменьшился уровень средних молекул в моче.

Только у 2% детей эффект от проведения галотерапии отсутствовал. Это отмечалось при сочетании синдрома повторных респираторных инфекций с аденонидными вегетациями III степени, требующими оперативного лечения, от которого родители отказывались. В 4% случаев возникали носовые кровотечения. Они выявились у детей с расширением сосудов рл.Kesselbachii, имевших в анамнезе повторные кровотечения. У одного ребенка отмечена индивидуальная непереносимость процедуры с развитием аллергического блефарита.

Таким образом, проведение галотерапии вызывает выраженное иммуномодулирующее действие, положительно влияя на продукцию иммунного (гамма) интерферона, показатели местного иммунитета, нормализует состояние некоторых параметров гомеостаза, улучшает деятельность сердечно-сосудистой системы, способствует повышению резистентности к респираторным инфекциям и снижению заболеваемости, уменьшению аллергических проявлений.

В связи с этим она может быть использована как немедикаментозный метод реабилитации и иммунорекоррекции у детей, страдающих повторными респираторными инфекциями.

В процесс работы были дополнены и уточнены разработанные ранее противопоказания к галотерапии:

1. Грипп, ОРВИ с высокой лихорадкой и интоксикацией, острый период заболеваний.
2. Обострение хронического заболевания.
3. Острые и хронические заболевания почек.
4. Бронхиальная астма различной степени тяжести неуточненного генеза.
5. Бронхиальная астма, гормонально зависимая форма.
6. Все острые инфекционные заболевания до окончания сроков изоляции.
7. Все формы туберкулеза легких в активной стадии.
8. Общие противопоказания, исключающие направление больного на климатическое лечение.
9. Носовые кровотечения.
10. Выраженные остаточные явления после перенесенных острых респираторных заболеваний.
11. Эпилепсия, эписиндром.
12. Индивидуальная непереносимость процедуры.

Детям, имеющим неврологическую патологию (гипертензионно-гидроцефальный синдром, эписиндром в анамнезе, органическое поражение ЦНС, энурез и т.д.), галотерапия проводится только после консультации, обследования и соответствующих рекомендаций невропатолога.

Галотерапию целесообразно включать в противорецидивные курсы реабилитации, проводимые у детей с пограничными дизонтогенетическими отклонениями в состоянии здоровья, в частности, страдающих частыми ОРВИ, ЛОР-патологией, аллергическими проявлениями. Она может проводиться курсами 2 раза в год с интервалом 4–6 мес. Показанием для проведения повторного курса является отсутствие выраженного клинического эффекта после первого курса. Галотерапия сочетается с дыхательной гимнастикой, массажем, занятиями ЛФК, гидротерапией, фитотерапией. Одновременно с галотерапией не следует назначать ароматерапию, термотерапию (сауну) и физиотерапевтические процедуры.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований была доказана высокая эффективность галотерапии в оздоровлении и реабилитации самых частых пациентов детской поликлиники — часто болеющих детей, были существенно дополнены и уточнены показания и противопоказания к назначению спелеопроцедур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доскин В.А., Косенкова Т.В., Шестакова В.Н. и др. Поли-клиническая педиатрия. М: ВУНМЦ Росздрава 2002; 504. (Doskin V.A., Kosenkova T.V., Shestakova V.N. et al. Outpatient pediatrics. Moscow: VUNMC Roszdrav 2002; 504.)
2. Лекции по поликлинической педиатрии. Под ред. Т.Н. Стукаловой. М: ВУНМЦ Росздрава 2005; 448. (Lectures on outpatient pediatrics. T.N. Stukalova (ed). Moscow: VUNMC Roszdrav, 2005; 448.)
3. Карманный справочник участкового педиатра. Под ред. В.А. Доскина. М: ЛИТТЕРА 2010; 352. (Pocket guide pediatrician. Doskin V.A. (ed). Moscow: LITTEРА 2010; 352.)
4. Диспансеризация, лечение и реабилитация детей раннего и дошкольного возраста. Под ред. В.А. Доскина, З.С. Макаровой. М: Союз педиатров России 2012; 312. (Clinical examination, treatment and rehabilitation of infants and preschool age. V.A. Doskin, Z.S. Makarova (eds.). Moscow: Union of pediatricians of Russia 2012; 312.)
5. Альбицкий В.Ю. Актуальные проблемы социальной педиатрии. М: Союз педиатров России 2012; 312. (Albicki V.U. Actual problems of social pediatrics. Moscow: Union of pediatricians of Russia 2012; 312.)
6. Макарова З.С. Закономерности формирования состояния здоровья и реабилитация детей с неблагоприятным течением раннего онтогенеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2001; 48. (Makarova Z.S. Laws of formation of state of health and rehabilitation of children with unfavorable course early age: Avtoref. dss. ... d-ra med. nauk. Moscow 2001; 48.)
7. Макарова З.С., Доскин В.А., Джумиго П.П. и др. Состояние интерфероновой системы у детей. Мед паразитол и паразит болезни 1995; 3: 56–57. (Makarova Z.S., Doskin V.A., Djumigo P.P. Condition of interferon system in children. Med prazitol i parazit bolezni 1995; 3: 56–57.)
8. Горбенко П.П. Галотерапия в профилактике и лечении органов дыхания. Методические рекомендации Минздрава СССР. Л 1989; 16. (Gorbenko P.P. Galotherapy in the prevention and treatment of respiratory organs. Ministry of Health USSR. Leningrad 1986; 16.)
9. Червинская А.В., Коновалов С.Н., Борисова Е.Н. Галотерапия. История развития и современное состояние проблемы. Коллеги 1993; 2: 71–75. (Chervinskaya A.V., Konovalov S.N., Borisova E.N. Galotherapy. History of the development and current state of the problem. Kollegi 1993; 2: 71–75.)
10. Макарова З.С. Немедикаментозные методы реабилитации часто болеющих детей. Рос педиат журн 1999; 5: 19–23. (Makarova Z.S. Not medication rehabilitation methods of sick children. Ros pediat zhurn 1999; 5: 19–23.)
11. Доскин В.А., Горбенко П.П., Макарова З.С. и др. Способ реабилитации часто болеющих детей дошкольного возраста. Патент Российской Федерации N2093130. М 1997. (Doskin V.A., Gorbenko P.P., Makarova Z.S. et al. Method of rehabilitation of sick children of preschool age. Patent of the Russian Federation № 2093130. Moscow 1997.)

Поступила 04.02.14

Оптимизация патогенетической терапии детей с тонзиллярной патологией

В.А. Терёшин, Н.А. Пересадин, О.В. Круглова, Т.В. Дьяченко

Луганский государственный медицинский университет, Украина

Optimization of pathogenetic therapy in children with tonsillar pathology

V.A. Teryoshin, N.A. Peresadin, O.V. Kruglova, T.V. Dyachenko

Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

Представлены результаты клинко-лабораторной оценки эффективности применения низкомолекулярного индуктора интерферона с широким спектром биологических эффектов — циклоферона в комплексном лечении тонзиллярной патологии у детей. Обоснована целесообразность и перспективность применения циклоферона, сочетающего иммунопотенцирующую активность с хорошей переносимостью, что оптимизирует саногенез и улучшает качество медицинской помощи детям с тонзиллярными заболеваниями.

Ключевые слова: дети, тонзиллит, циклоферон, лечение.

The article describes the results of clinical and laboratory evaluation of the efficiency of using cycloferon, a low-molecular-weight interferon inducer with a wide spectrum of biological effects, in the combination treatment of tonsillar pathology in children. There is evidence that it is expedient and promising to use cycloferon that combines immunopotency and good tolerability, which optimizes sanogenesis and improves the quality of medical aid to children with tonsillar diseases.

Key words: children, tonsillitis, cycloferon, treatment.

Убиквитарность распространения разнообразных клинических форм и вариантов стрептококковой инфекции в педиатрической практике, решающая роль В-гемолитического стрептококка группы А в развитии тонзиллитов, значительное количество его серотипов и строгая типоспецифичность постинфекционного иммунного ответа выдвигают проблему острого тонзиллита и обострений хронического тонзиллита у детей в качестве чрезвычайно актуальной в современной педиатрической клинике [1–4].

В последние годы тонзиллярная патология остается высокоприоритетной в клинических условиях вследствие постоянно растущего уровня заболеваемости во всем мире; при этом ее истинная распространенность исследована недостаточно. По данным ряда авторов, специально занимавшихся этим

вопросом, частота встречаемости тонзиллярной патологии среди различных контингентов населения довольно вариабельна — от 0,8 до 45% и более [5–7]. Согласно Е.И. Красновой и С.О. Кретьен, 2010 [3], острый тонзиллит (ангина) в клинике детских инфекций имеет стрептококковую этиологию не менее чем в 70% случаев. Нередко наблюдается микстпатология, частое инфицирование новыми серотипами В-гемолитического стрептококка группы А, выраженная сенсибилизация к нему с формированием сопряженных заболеваний от паратонзиллита и гломерулонефрита до тонзиллогенного сепсиса, что делает проблему тонзиллярной патологии междисциплинарной, требуя пристального внимания не только педиатров, инфекционистов, оториноларингологов, но и иных специалистов (эпидемиологи, иммунологи, аллергологи). Возрастающая значимость воспалительных заболеваний лимфоидного аппарата глотки у детей детерминирована выраженным иммунодепрессивным, токсическим и аллергизирующим влиянием длительно существующей несанированной очаговой инфекции на макроорганизм ребенка, а также отсутствием необходимого баланса между клеточным и гуморальным звеном иммунного ответа, базирующегося на полноценной продукции регуляторных цитокинов [8].

Установлено, что при вторжении в организм генетически чужеродной информации (бактерии, вирусы) первоначальными барьерами на пути развития инфекционного процесса «встают» интерфе-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:85–90

Адрес для корреспонденции: Терёшин Вадим Александрович — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Луганского государственного медицинского университета
Луганская клиническая многопрофильная больница № 4, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

Пересадин Николай Александрович — д.м.н., проф. той же каф.

Круглова Оксана Викторовна — к.м.н., доц. той же каф.

91002 Украина, г. Луганск, ул. Ляпина, д. 2

Дьяченко Татьяна Владимировна — к.м.н., врач-оториноларинголог, доц. каф. гуманитарных дисциплин Межрегиональной академии управления персоналом

91000 Украина, Луганск, ул. К. Либкнехта, д. 75

роны, которые служат сигнальными молекулами, ответственными за включение адаптивного иммунитета. Возможности лечебных воздействий с участием интерферонов значительно расширились с внедрением в клиническую практику индукторов интерфероногенеза с их высоким химиотерапевтическим индексом и возможностью использовать в качестве хорошо переносимых и высокоэффективных лекарственных средств при широком круге воспалительных заболеваний в педиатрической практике.

Многочисленными исследованиями установлено, что В-гемолитический стрептококк группы А выявляется в среднем у 15–20% здоровых людей, встречаясь наиболее часто у детей дошкольного возраста в организованных коллективах — детских садах, интернатах и т.д. [1, 9]. Подтверждено, что ключевым фактором тонзиллярной патологии служит именно В-гемолитический стрептококк группы А, тогда как стрептококковая флора групп С и G, а также вирусы, хламидии и микоплазмы встречаются в качестве этиологических и патогенетических агентов значительно реже [2]. Имеются данные о существенном воздействии респираторной вирусной инфекции на В-гемолитический стрептококк группы А и различные атопатогены носоглотки детей, когда под воздействием вирусной инфекции расстраивается привычное состояние микрофлоры носоглотки, нарушается комменсализм (франц. *Commensal* — согражданин) бактерий, развивается дисбиоз со всеми вытекающими из этого последствиями. В отношении комплексной терапии тонзиллярной патологии существуют апробированные стандарты с применением этиотропных медикаментозных, патогенетических и симптоматических медикаментозных средств. Однако на практике они далеко не всегда оказываются эффективными вследствие генотипически обусловленных характеристик организма детей (сенситизация с развитием иммунопатологических реакций) и из-за нерационального осуществления комплексного лечения при отсутствии комплаенса (приверженности к терапии), что может иметь место при оздоровлении детей с тонзиллярной патологией.

«Золотым стандартом» в лечении инфекций стрептококкового генеза (стрептококкозов) долгое время считались В-лактамы препараты, но в случаях обострений хронического тонзиллита или при наличии ассоциаций В-гемолитического стрептококка группы А с иной микрофлорой, в частности с атипичными патогенами, более целесообразным признано использование современных макролидов [4, 5]. Еще одной особенностью стрептококкозов является аллергический характер воспаления, развивающегося при взаимодействии термостабильной фракции эритрогенного токсина, продуктов распада В-гемолитического стрептококка группы А и тканей организма.

Поэтому целесообразно применять средства десенсибилизирующей терапии для адекватного осуществления полноценного лечебно-реабилитационного процесса. При остром стрептококкозе курс этиотропного лечения (антибиотикотерапия) продолжительностью 7–10 дней способен в большинстве случаев обеспечить элиминацию В-гемолитического стрептококка, однако провоспалительная активность эндогенных усилительных систем нередко может способствовать не только повреждению тканей в воспалительном очаге, но и обусловить длительное персистирование воспалительных явлений в организме ребенка.

Хорошо зарекомендовавшими себя в педиатрии средствами являются индукторы интерфероногенеза, способные «включать» указанную систему, вызывая в клетках организма синтез эндогенных интерферонов с широким диапазоном фармакологической активности и необходимыми иммуномодулирующими эффектами [10]. Одним из обязательных условий их использования является выяснение «точки приложения» индукторов интерфероногенеза в системе иммунитета.

Циклоферон (меглумина акридоната, метилглюкамина акридоната), являясь ранним индуктором интерферонов, обладает полифункциональностью и выраженной эффективностью; он хорошо зарекомендовал себя при ряде детских инфекций, а именно при гриппе и ОРВИ, микоплазменной инфекции, инфекционном мононуклеозе, вирусных гепатитах, кампилобактериозе и др. [7, 10, 11]. Изучение клинического и патогенетического влияния циклоферона при тонзиллярной патологии у детей может представлять значительный интерес для клинической практики в связи с его безопасностью, надежностью и доказанной иммуностропной эффективностью.

Целью исследования явилось обоснование применения циклоферона в качестве патогенетической терапии тонзиллярной патологии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдение были включены 38 детей в возрасте 4–12 лет, имевших тонзиллярную патологию (проявления острого и обострение хронического тонзиллита), составивших основную группу. Группа сопоставления включала 36 детей 4–12 лет со стрептококкозами (острый и хронический тонзиллиты), по отношению к которым не применялась циклоферонотерапия, а использовались только общепринятые методы лечения. Основная группа наблюдавшихся была представлена 20 девочками и 18 мальчиками (средний возраст 6,6 года). Группа сопоставления включала 18 девочек и 18 мальчиков (средний возраст 6,4 года). Диагноз острого тонзиллита у всех включенных в исследование детей устанавливался на основа-

нии стандартных протоколов диагностики и лечения ЛОР-болезней в соответствии с данными анамнеза, необходимыми клиническими и инструментальными исследованиями.

Всем наблюдавшимся до начала осуществления этиотропной антибиотикотерапии проводилось бактериологическое исследование мазка и зева на микрофлору в условиях региональной Луганской медицинской лаборатории «Synevo», входящей в состав медицинского холдинга «Medicover» (Брюссель, Бельгия). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Луганского государственного медицинского университета.

Общепринятая терапия острого тонзиллита и обострений хронического тонзиллита включала применение постельного режима, диеты, антибактериальных препаратов в рекомендуемых дозах на протяжении 7–10 дней, использование нестероидных противовоспалительных средств 3–4 раза в сутки в течение первых 5 дней лечения в стандартной дозировке, назначение десенсибилизирующих средств, поливитаминов. Местное лечение осуществляли в виде полосканий горла антисептическими растворами (чаще всего 0,01% раствором мирамистина). Диетотерапия была преимущественно молочно-растительной, не раздражающей, богатой витаминами групп В и С. Детям основной группы помимо общепринятой терапии назначали циклоферон (меглюмина акридонацетат). Циклоферон использовали в дозировке 6–10 мг на 1 кг массы тела в виде 12,5% раствора внутримышечно через день, всего 5 введений препарата.

Для выявления конкретных механизмов формирования иммунологической дисфункции в наблюдавшихся группах мы считали перспективным проанализировать основные звенья иммунного ответа, в частности систему фагоцитирующих макрофагов [12], по показателям фагоцитарной активности макрофагов и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови с выявлением их фракционного состава [13, 14]. Концентрацию ЦИК в сыворотке крови изучали методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 дальтон [14]. Молекулярный состав ЦИК с определением фракций крупно- (>19S), средне- (11S — 19S) и низкомолекулярных (<11S) иммунных комплексов определяли путем дифференцированной преципитации в 2,0%, 3,5% и 6% растворах полиэтиленгликоля [14]. В качестве основного метода для оценки состояния системы фагоцитирующих макрофагов использовали изучение фагоцитарной активности макрофагов периферической крови, которую исследовали чашечковым методом [14]; при этом тест-объектом служила живая суточная культура *Staph. aureus*, штамм 505. Подсчитывали следующие показатели фагоцитарной активности макрофагов: фагоцитарное число — количество поглощенных бактери-

альных клеток на 1 моноцит; фагоцитарный индекс — % моноцитов, которые принимали участие в фагоцитарной реакции; индекс аттракции — число микробных клеток, фиксированных на 100 моноцитах, и индекс переваривания — процент переваренных микробных клеток от общего их количества, поглощенных 100 моноцитами [14]. Результаты исследования иммунологических показателей у обследованных детей с острым и обострениями хронического тонзиллита мы сопоставляли с данными, полученными при обследовании практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась персональным компьютером Intel Pentium Core Duo методом одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTATPro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными показаниями для госпитализации детей с тонзиллярной патологией были тяжелое клиническое течение заболевания, эпидемиологические показания (дети из интернатов) и воспалительные явления, развивающиеся на фоне безуспешной амбулаторной терапии. У находившихся под нашим наблюдением пациентов ангинозный синдром сопровождался острой лихорадочной реакцией фебрильного типа (38–39°C) продолжительностью в среднем $4,8 \pm 0,5$ дня. Пациенты предъявляли жалобы на головную боль, боли в горле при глотании, ощущение жара и общую слабость. Некоторые дети отмечали боли в конечностях, мышцах, суставах, а также неприятные ощущения в области сердца. Ангина у всех участвовавших в исследовании лиц была лакунарной (Angina lacunaris), кроме 8 мальчиков (4 — в основной и 4 — в группе сопоставления), у которых она протекала в фолликулярной форме (Angina follicularis) по классификации Б.С. Преображенского.

При лакунарной ангине во время фарингоскопии обнаруживали яркую гиперемию дужек мягкого неба и небных миндалин; сами миндалины были увеличены в размерах за счет инфильтрации с наличием налетов белого или серовато-белого цвета. Выявлялась также болезненность и увеличение в размерах с уплотнением регионарных лимфатических узлов, находящихся позади нижнечелюстного узла. В 67,5% случаев отмечалась выраженная боль при глотании, часто иррадиировавшая в ухо, более чем у половины детей (58,7%) выявлялась повышенная саливация. В 4 случаях отмечали наличие одно-, двукратной рвоты, а у 2 детей определялась симптоматика менингизма и склонность к диарейному синдрому (наличие жидкого стула до 4–6 раз в сутки).

У лиц с фолликулярной ангиной, характеризовавшейся преимущественным поражением паренхимы миндалин и их фолликулярного аппарата, отмечали повышение температуры тела до 39–40°C, снижавшейся через 2–3 дня, а у одного ребенка — через 4 дня. Во время фарингоскопии определялось наличие увеличенных и гиперемизированных небных миндалин. На их поверхности были видны четко отграниченные, величиной с просыное зерно, желтоватого цвета гнойнички в виде точек, представлявшие собой воспаленные фолликулы, вскрывавшиеся на 2–3-й день болезни.

У пациентов с лакунарной и фолликулярной ангиной в гемограмме выявлялся лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, эозинофилия, увеличение СОЭ до 30–35 мм/ч, в моче — переходящая альбуминурия, микрогематурия и гематурия; в крови были повышены титры антистрептолизина О.

При проведении бактериологического исследования содержимого лакун небных миндалин были выделены следующие возбудители: *Str. pyogenes* — 38 (51,4%) культур, *Str. anginosus* — 20 (27%) культур, *Str. viridans* — 16 (21,6%) культур. При этом чувствительность к бета-лактамам препаратами была выявлена у 100,0% штаммов, к тетрациклину — у 81%, к эритромицину — у 79,7%, к ко-тримоксазолу — у 74,3%.

При проведении иммунологического исследования до начала терапии установлено, что у обследованных детей обеих групп отмечалось повышение общего уровня ЦИК с дисбалансом их молекулярного состава. Так, общий уровень ЦИК в сыворотке крови в обеих группах был увеличен в среднем в 1,83 раза относительно нормы и составлял $3,44 \pm 0,05$ г/л при норме $1,88 \pm 0,07$ г/л (табл. 1).

При изучении молекулярного состава ЦИК у детей с тонзиллярной патологией установлено, что возрастание их уровня осуществлялось преимущественно за счет наиболее токсигенных фракций — средне- и низкомолекулярных. При этом просле-

живалась четко выраженная тенденция к увеличению как процентного состава, так и абсолютного количества исследованных показателей. Содержание среднемолекулярной фракции (11S — 19S) на момент поступления в стационар в абсолютном исчислении было выше нормальных значений в среднем в 2,8 раза и составляло $1,72 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$), в относительном исчислении — $49,6 \pm 1,2\%$, что превышало нормальные значения в 1,54 раза. Концентрация низкомолекулярных ЦИК у обследованных больных детей до начала лечения составляла в среднем в абсолютном исчислении $1,0 \pm 0,03$ г/л, т.е. была превышена в 2,38 раза, а в относительном исчислении — $29,2 \pm 0,8\%$, т.е. превышала норму в 1,29 раза.

При исследовании показателей, характеризующих состояние системы фагоцитирующих макрофагов, было выявлено, что до начала лечения у детей с тонзиллярной патологией как основной группы, так и группы сопоставления отмечалось их существенное снижение (табл. 2).

Необходимо отметить, что в основной группе детей, получавших наряду с общепринятым лечением циклоферон, жалобы, обусловленные интоксикацией и местными воспалительными проявлениями заболевания (субъективные ощущения дискомфорта в ротоглотке, чувство жжения, скопление трудноотделяемой слизи, першение, общая слабость, лихорадка), купировались в среднем на $2,8 \pm 0,5$ дня раньше, чем в группе сопоставления. Фарингоскопическая картина (налет и гнойно-казеозные пробки в лакунах миндалин, гиперемия и инфильтрация передних небных дужек, отечность и рыхлость поверхности миндалин), а также увеличение размеров региональных лимфатических узлов и их болезненность при пальпации имели тенденцию к нормализации в более быстрые сроки (в среднем на $2,4 \pm 0,4$ дня раньше) именно у детей, получавших циклоферон. Подчеркнем особо, что ни в одном случае наблюдения у детей, которым

Таблица 1. Уровень ЦИК и их молекулярный состав в сыворотке крови у детей обеих групп до начала терапии ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Дети с тонзиллярной патологией ($n=74$)	p
ЦИК общ. г/л	$1,88 \pm 0,07$	$3,42 \pm 0,06$	$<0,001$
Из них:			
крупномолекулярные:			
г/л	$45,2 \pm 2,2$	$21,2 \pm 1,6$	$<0,001$
%	$0,85 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,02$	$=0,05$
среднемолекулярные:			
%	$32,2 \pm 1,3$	$49,6 \pm 1,2$	$<0,05$
г/л	$0,61 \pm 0,02$	$1,72 \pm 0,03$	$<0,001$
низкомолекулярные:			
%	$22,6 \pm 1,4$	$29,2 \pm 0,8$	$<0,05$
г/л	$0,42 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,03$	$<0,001$

Примечание. Здесь и в табл. 3: p — вероятность различия между соответствующим показателем и нормой.

Таблица 2. Показатели состояния системы фагоцитирующих макрофагов у обследованных детей с тонзиллярной патологией в основной группе и в группе сопоставления ($M \pm m$)

Показатель СФМ	Норма	Основная группа ($n=38$)		Группа сопоставления ($n=36$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФИ, %	$28,6 \pm 0,8$	$18,3 \pm 0,6^*$	$29,9 \pm 0,8^*$	$18,4 \pm 0,6^*$	$20,2 \pm 0,7^*$
ФЧ, абс.	$4,0 \pm 0,16$	$2,3 \pm 0,13^*$	$3,9 \pm 0,2^*$	$2,5 \pm 0,12^*$	$3,0 \pm 0,2^*$
ИА, %	$16,9 \pm 0,6$	$11,3 \pm 0,2^{**}$	$15,6 \pm 0,4^*$	$11,5 \pm 0,2^{**}$	$13,2 \pm 0,3^*$
ИП, %	$26,5 \pm 0,9$	$13,3 \pm 0,1^*$	$25,1 \pm 0,3^*$	$13,7 \pm 0,2^*$	$20,2 \pm 0,3^*$

Примечание. Вероятность различий показателей до и после лечения — $p < 0,05$; вероятность различий с показателями нормы: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — $p < 0,001$. СФМ — система фагоцитирующих макрофагов; ФИ — фагоцитарный индекс; ФЧ — фагоцитарное число; ИА — индекс аттракции; ИП — индекс переваривания.

проводились инъекции циклоферона, мы не наблюдали побочных явлений; у всех пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата.

Как следует из табл. 3, уровень ЦИК у детей с тонзиллярной патологией после завершения лечения существенно отличался в основной группе (показатели приближались к нормативным значениям) в сравнении с группой сопоставления (уровень ЦИК и их молекулярный состав изменялись менее значительно). Аналогичная динамика была отмечена и со стороны показателей системы фагоцитирующих макрофагов — в основной группе детей, дополнительно получавших циклоферон, на момент завершения терапии отмечалась практически полная нормализация изученных фагоцитарных индексов (см. табл. 2), в то время как в группе сопоставления, несмотря на некоторую положительную динамику, изученные показатели оставались достоверно ниже нормы (см. табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в результате исследования данные свидетельствуют о существенном возрастании уровня ЦИК в сыворотке крови детей с тонзиллярной патологией (преимущественно за счет наиболее токсигенных средне- и низкомолекулярных фракций), а также о существенном снижении пока-

зателей, характеризующих систему фагоцитирующих макрофагов, у лиц в обеих группах наблюдения, наряду с соответствующими изменениями клинической и фарингоскопической картины.

Включение полифункционального низкомолекулярного индуктора интерфероногенеза циклоферона в комплекс патогенетической терапии детей 4–12 лет с острым тонзиллитом и обострением хронического тонзиллита способствует ощутимой позитивной динамике клинического течения заболевания: исчезновению в более ранние сроки проявлений интоксикации, купированию лихорадочной реакции, а также нормализации локальных симптомов (фарингоскопического статуса больных) в сравнении с детьми, получавшими только общепринятое лечение.

Циклоферон включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в связи с его выраженной иммуотропной активностью и участием в нормализации выработки интерферона как при иммунодефицитных, так и при аутоиммунных состояниях. Главным достоинством препарата можно считать его полифункциональность, обусловленную в том числе возможностью воздействия на уровень ЦИК сыворотки крови и систему фагоцитирующих макрофагов у детей с тонзиллярной патологией. Важным фармакодинамическим качеством циклоферона является его хорошая переносимость и отсутствие

Таблица 3. Уровень ЦИК и их молекулярный состав у детей с тонзиллярной патологией после завершения лечения ($M \pm m$)

Иммунологический показатель	Норма	Основная группа ($n=38$)	Группа сопоставления ($n=36$)	p
ЦИК общ. г/л	$1,88 \pm 0,07$	$1,92 \pm 0,08$	$2,47 \pm 0,07$	$< 0,001$
Из них:				
крупномолекулярные:				
%	$45,2 \pm 2,2$	$4,24 \pm 2,1$	$36,4 \pm 2,4$	$< 0,001$
г/л	$0,85 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,04$	$0,77 \pm 0,02$	$0,05$
среднемолекулярные:				
%	$32,2 \pm 1,3$	$34,6 \pm 1,2$	$38,4 \pm 1,3$	$< 0,05$
г/л	$0,61 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,02$	$< 0,001$
низкомолекулярные:				
%	$22,6 \pm 1,4$	$23,0 \pm 1,2$	$25,2 \pm 1,3$	$< 0,05$
г/л	$0,42 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,02$	$< 0,001$

токсичности, что позволило препарату занять достойное положение в педиатрической клинической практике при многих патологических состояниях.

Таким образом, использование циклоферона

в комплексном лечении детей с тонзиллярной патологией продемонстрировало его безопасность и выраженную клинико-лабораторную эффективность, превышающую таковую при общепринятой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. М: Гэотар-Медиа 2008; 540. (Pokrovskij V.I., Briko N.I., Rjapis L.A. Streptococcus and streptococcus. M: Gjeotar-Media 2008; 540.)
2. Арефьева Н.А. Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы. Вестн оторинолар 2012; 6: 10–13. (Aref'eva N.A. Tonsillar pathology. Current problem. Vestn otorinol 2012; 6: 10–13.)
3. Краснова Е.И., Кретьен С.О. Стрептококковая инфекция у детей: современные подходы к противовоспалительной терапии Рос вестн перинатол и педиат 2010; 4: 76–80. (Krasnova E.I., Kret'en S.O. Streptococcus infection in children: current approach to anti-inflammatory therapy. Ros vestn perinatal i pediat 2010; 4: 76–80)
4. Оториноларингология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М: Гэотар-Медиа 2008; 682–692. (Otorhinolaryngology. National guidelines. V.T. Pal'chun (Ed.). Moscow: Gjeotar-Media 2008; 682–692.)
5. Чистякова В.Р. Ангина и хронический тонзиллит. Вестн оторинолар 2012; 1: 68–76. (Chistjakova V.R. Angina tonsillaris and chronic tonsillitis. Vestn otorinol 2012; 1: 68–76.)
6. Белов В.А., Воропаева Я.В. Распространенность хронического тонзиллита у детей по данным Всероссийской диспансеризации. Рос вестн перинат и педиат 2012; 1: 85–89. (Belov V.A., Voropaeva Ja.V. Prevalence rate of a chronic tonsillitis in children according to the data from All-Russia preventive medical examination. Ros vestn perinatal i pediat 2012; 1: 85–89.)
7. Терешин В.А., Пересадин Н.А., Соцкая Я.А. и др. Эффективность лечения пациентов с частыми ОРВИ на фоне хронических болезней ЛОР-органов. Практич мед 2013; 5: 166–169. (Teryshin V.A., Peresadin N.A., Sockaja Ya.A. et al. Efficacy of a treatment of patients with frequent respiratory infections, associated with chronic LOR-diseases. Praktich medicina 2013; 5: 166–169.)
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Ст-Петербург: Фолиант 2008; 560. (Ketlinskij S.A. Simbircev A.S. Cytokines. St-Peterburg: Foliant 2008; 560.)
9. Крюков А.И., Аксенова А.В., Шостак Н.А. и др. Особенности клинико-лабораторных показателей активности стрептококковой инфекции при тонзиллярной патологии. Вестн оторинолар 2013; 3: 17–20. (Krjukov A.I., Aksenova A.V., Shostak N.A. et al. Characteristics of clinical and laboratory indices of streptococcus infection's activity at tonsillar pathology. Vestn otorinol 2013; 3: 17–20.)
10. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Возможность использования циклоферона при вирусных и бактериальных инфекциях у детей (клинический обзор). Сб. статей «Интерферон — 2011». М 2012; 232–251. (Romancov M.G., Mel'nikova I.Ju. Possibility of cycloferon's appliance at viral and bacterial infections in children (clinical review). Collection of articles «Interferon — 2011». Moscow 2012; 232–251.)
11. Применение циклоферона при социально значимых заболеваниях у детей и подростков. Новейший справочник практикующего врача-педиатра. Под ред. М.Г. Романцова, Л.Г. Горячевой, А.А. Шульдякова, А.Л. Коваленко. Ст-Петербург: Тактик-Студио 2010; 168. (Cycloferon's appliance in socially important diseases in children and adolescence. M.G. Romancova, L.G. Gorjachevoj, A.A. Shul'djakova, A.L. Kovalenko (eds.). St-Peterburg: Taktik-Studio 2010; 168.)
12. Подопригора Г.И. Микробиотический фактор развития системы мононуклеарных фагоцитов (гнотобиологические исследования). Вестн РАМН 2013; 6: 26–33. (Podoprighora G.I. Microbiotic factor of system mononuclear phagocytus development (gnotobiological investigation). Vestn RAMN 2013; 6: 26–33.)
13. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных. Врачебное дело 1990; 6: 116–118. (Frolov V.M., Peresadin N.A., Bojchenko P.K. Diagnostic value of Circulating Immune Complex in patients. Vrachebnoe delo 1990; 6: 116–118.)
14. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных. Лаб дело 1990; 9: 27–29. (Frolov V.M., Peresadin N.A., Gavrilova L.A. Determination of monocytes phagocytic activity in patients' blood. Lab delo 1990; 9: 27–29.)
15. Лях Ю.И., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н. Основы компьютерной биостатистики. Донецк: Med Stat 2006; 214. (Ljah Ju.I., Gur'janov V.G. Homenko V.N. Computed biostatistics basis. Doneck: Med Stat 2006; 214.)

Поступила 19.05.14

Результаты открытого многоцентрового исследования в России: высокогидролизная смесь на основе сывороточного белка с пребиотиками галакто- и фруктоолигосахаридами эффективно купирует симптомы атопического дерматита

*А.Н. Пампура, Т.Е. Лаврова, Т.А. Филатова, С.Г. Макарова, М.М. Абелевич, Н.Н. Таран,
Т.Г. Иванькова, Е.А. Балакирева, Т.А. Терниевская*

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Клиника Института питания РАНМ;
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Научный центр здо-
ровья детей РАНМ, Москва; Нижегородская государственная медицинская академия; Брянская областная детская
больница; Воронежская государственная медицинская академия; Детская городская больница, Калуга

A highly hydrolyzed formula based on whey protein with the prebiotics galactooligosaccharides and fructooligosaccharides effectively abolishes the symptoms of atopic dermatitis: Results of a multicenter open-label trial in Russia

*A.N. Pampura, T.E. Lavrova, T.A. Filatova, S.G. Makarova, M.M. Abelevich, N.N. Taran,
T.G. Ivankova, E.A. Balakireva, T.A. Ternievskaya*

Research Clinical Institute of Pediatrics; Nutrition Clinic, Russian Academy of Medical Sciences; N.I. Pirogov Russian
National Research Medical University; Research Center for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences,
Moscow; Nizhny Novgorod State Medical Academy; Bryansk Regional Children's Hospital; Voronezh State Medical
Academy; City Children's Hospital, Kaluga

Атопический дерматит у детей первого года жизни в большинстве случаев обусловлен аллергией к белкам коровьего молока. Основой своевременной и адекватной медицинской помощи таким детям является диетотерапия высокогидролизными смесями. Целью открытого многоцентрового проспективного пострегистрационного исследования являлась оценка эффективности смеси на основе глубокого гидролиза сывороточных белков с пребиотиками scGOS/lcFOS 0,8 г/100 мл у детей первого года жизни, получающих искусственное вскармливание и страдающих атопическим дерматитом, предположительно связанным с аллергией к белкам коровьего молока. В исследование включен 51 ребенок в возрасте 193,64 (SD 73,95) дня с легким и среднетяжелым атопическим дерматитом (SCORAD < 40). Результаты исследования. На фоне 4-недельного курса диетотерапии отмечалось купирование кожных симптомов атопического дерматита (SCORAD 26,66 (SD 9,19) и 6,63 (SD 4,36) в начале и конце исследования); снижение потребности в терапии топическими глюкокортикостероидами, цинксодержащими топическими средствами, антигистаминными препаратами ($p < 0,01$). Эффективность диетотерапии по индивидуальной аналоговой шкале составила 8,53 (SD 1,51) балла при оценке родителями и 8,72 (SD 1,20) балла при оценке врачами. На фоне диетотерапии физиологическая частота дефекаций составила 1,88 (SD 0,94) раза в сутки, отмечалось достоверное улучшение характеристик стула. Среднесуточный объем потребления смеси был 786,13 (SD 169,21) мл. Массоростовые показатели всех детей были в пределах нормальных значений. Выводы. Исследуемая смесь обладает хорошей переносимостью, эффективна более чем у 90% детей с атопическим дерматитом, предположительно связанным с аллергией к белкам коровьего молока, обеспечивает рост и развитие ребенка.

Ключевые слова: дети первого года жизни, атопический дерматит, пищевая аллергия, SCORAD, диетотерапия, высокогидролизная смесь на основе белков сыворотки, пребиотики, галактоолигосахаридами, фруктоолигосахаридами, наружная терапия атопического дерматита.

Most cases of atopic dermatitis are caused by allergy to cow's milk proteins in babies in their first year of life. Dietotherapy with highly hydrolyzed formulas is the basis for timely and adequate medical care to these children. The objective of the open-label multicenter prospective postregistration trial was to evaluate the efficacy of a formula based on the in-depth hydrolysis of whey proteins

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:91–99

Адрес для корреспонденции: Адрес для корреспонденции:

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Лаврова Татьяна Евгеньевна — к.м.н., врач-педиатр научно-консультативного отделения с педиатрической группой Клиники Института питания РАНМ

Таран Наталья Николаевна — к.м.н., н.с. того же отделения

115446 Москва, Каширское шоссе, д. 21

Филатова Татьяна Алексеевна — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Макарова Светлана Геннадьевна — д.м.н., в.н.с. отделения питания здо-

рового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАНМ

119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2

Абелевич Майя Михайловна — к.м.н., доц. каф. факультетской и поликлинической педиатрии Нижегородской государственной медицинской академии

603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Иванькова Татьяна Георгиевна — аллерголог-иммунолог консультативно-поликлинического отделения Брянской областной детской больницы

241033 Брянск, пр. Ст. Димитрова, д. 100

Балакирева Елена Александровна — д.м.н., асс. каф. пропедевтики детских болезней и педиатрии Воронежской государственной медицинской академии

394005 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Татьяна Алексеевна Терниевская — аллерголог-иммунолог Калужской области, аллерголог-иммунолог Детской городской больницы

248002 Калуга, ул. Салтыкова-Щедрина, д. 11

with the prebiotics GOS/lcFOS 0,8 g/100 ml for infants within their first year of life who received artificial nutrition and suffered from topical dermatitis presumably associated with allergy to cow's milk proteins. The trial enrolled 51 babies aged 193,64 (SD 73,95) days with mild and moderate atopic dermatitis (SCORAD<40). Results. During a 4-week dietotherapy cycle, there was abolishment of the skin symptoms of atopic dermatitis (SCORAD 26,66 (SD 9,19) and 6,63 (SD 4,36)) at the beginning and end of the trial and a reduction in the needs for topical glucocorticosteroids, zinc-containing topical agents and antihistamines ($p<0,01$). The individual visual analogue scale efficiency of the dietotherapy was 8,53 (SD 1,51) and 8,72 (SD 1,20) scores as assessed by the parents and physicians, respectively. During the dietotherapy, the physiological rate of defecations was 1,88 (SD 0,94) times/day, the characteristics of stool significantly improved. The average daily formula intake was 786,13 (SD 169,21) ml. Weight-for-height in all the infants was in the normal range. Conclusion. The test formula is well tolerated and effective in more than 90% of the infants with atopic dermatitis presumably associated with allergy to cow's milk proteins and ensures a child's growth and development.

Key words: babies in the first year of life, atopic dermatitis, food allergy, SCORAD, dietotherapy, highly hydrolyzed formula based on whey proteins, prebiotics, galactooligosaccharides, fructooligosaccharides, topical therapy for atopic dermatitis.

Общепринятым подходом к диетотерапии детей раннего возраста с аллергией к белку коровьего молока является назначение безмолочной диеты с использованием «лечебных» смесей на основе высокогидролизованного молочного белка [1–6]. Основным требованием к высокогидролизным смесям является снижение антигенной нагрузки, что клинически проявляется отсутствием аллергических реакций, по крайней мере, у 90% пациентов (с вероятностью 95%, т.е. $p<0,05$).

В 2007 г. международная рабочая группа экспертов по детской аллергологии выпустила рекомендации для педиатров и врачей общей практики по диагностике и лечению аллергии к белку коровьего молока у детей раннего возраста с различными подходами при грудном и искусственном вскармливании [7]. Для детей с предположительным диагнозом аллергии к белку коровьего молока, за исключением случаев анафилактических жизнеугрожающих состояний, первым этапом диагностики становится клиническая оценка, сбор анамнеза atopических заболеваний. В этом случае клиническая картина рассматривается как предположительная аллергия к белку коровьего молока легкой/средней степени тяжести и первым шагом становится назначение элиминационной диеты. Начинают со смеси на основе глубокого гидролиза сывороточных белков или казеина (или другого источника белка) или смеси на основе аминокислот.

На фоне диагностической элиминационной диеты все другие виды питания должны быть прекращены. Вероятность неэффективности смесей на основе глубокого гидролиза белка составляет до 10%, и в этих случаях рекомендуется направить ребенка к специалистам для дальнейшей диагностики. Если симптомы не уменьшаются через 2–4 нед, рекомендуется назначение смеси на основе аминокислот.

Международные исследования подтвердили низкую антигенность, высокую эффективность и хорошую переносимость смеси Nutrilon® Пепти Аллергия для лечения симптомов пищевой аллергии у детей первого года жизни [8–10]. Однако клинических исследований по изучению переносимости и эффек-

тивности Nutrilon® Пепти Аллергия с пребиотиками короткоцепочечными галакто- и длинноцепочечными фруктоолигосахаридами (scGOS/lcFOS) у детей первого года жизни с кожными симптомами пищевой аллергии в Российской Федерации не проводилось, что и явилось предпосылками к проведению настоящей работы.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью открытого многоцентрового проспективного пострегистрационного исследования являлась оценка эффективности смеси на основе глубокого гидролиза сывороточных белков с пребиотиками scGOS/lcFOS 0,8 г/100 мл (Nutrilon Пепти Аллергия) у детей первого года жизни с симптомами atopического дерматита, предположительно связанными с аллергией к белку коровьего молока на фоне искусственного вскармливания. Исследование проводилось на базе клинических центров в Москве, Брянске, Воронеже, Нижнем Новгороде, Калуге.

В задачи исследования входила оценка переносимости и динамики кожных симптомов на фоне приема изучаемой смеси у детей с легким и среднетяжелым atopическим дерматитом, не получавших ранее высокогидролизные смеси; оценка параметров физического развития ребенка. Особый интерес для исследователей представлял состав микрофлоры ребенка на фоне диетотерапии пищевой аллергии.

В исследование включен 51 ребенок с легким и среднетяжелым atopическим дерматитом, предположительно связанным с аллергией к белку коровьего молока.

Критерии включения в исследование:

1. Дети обоих полов в возрасте от 2 до 11 мес жизни.
2. Искусственное вскармливание базовыми (негидролизированными) смесями.
3. Легкие и среднетяжелые симптомы (индекс SCORAD<40 баллов) atopического дерматита, предположительно связанные с пищевой аллергией.

4. Предоставление письменного информированного согласия со стороны родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании.
5. Наличие полиса ОМС на имя ребенка.

Критериями исключения являлись:

1. Наличие нетипичных для атопического дерматита кожных проявлений.
2. Наличие тяжелого атопического дерматита (SCORAD >40 баллов).
3. Наличие тяжелых соматических заболеваний.
4. Отсутствие комплаентности со стороны родителей.
5. Использование в анамнезе высокогидролизных смесей.
6. Применение пероральных глюкокортикостероидов.
7. Применение пробиотических препаратов или бактериофагов.
8. Подозрение на первичный иммунодефицит.

Продолжительность исследования составила 28,91 (SD 5,31) дня. Объективная оценка тяжести атопического дерматита проводилась на участке кожи с максимально выраженными изменениями при помощи индекса SCORAD в начале исследования (первый визит), через 2 нед (внеплановый визит при неэффективности диетотерапии) и в конце исследования (второй визит). Диетотерапия считалась эффективной, если на фоне применения Nutrilon® Пепти Аллергия снижение интенсивности кожных симптомов, оцениваемых по индексу SCORAD, составляла более 30%. Соответственно, диетотерапия неэффективна, если динамика индекса тяжести атопического дерматита на фоне Nutrilon® Пепти Аллергия была менее 30%.

На первом визите детям назначалась смесь Nutrilon® Пепти Аллергия на 4 нед. Через 2 нед врач звонил родителям пациента. Если, со слов родителей, отмечалась положительная динамика, ребенок продолжал прием смеси до 4 нед. Если, со слов родителей, динамики не было, состояние ребенка оценивалось на внеплановом визите. Второй визит проводился через 4 нед приема продукта. Дети с положительной динамикой кожного процесса на фоне вскармливания Nutrilon® Пепти Аллергия (снижение SCORAD >30% от первоначальных значений) заканчивали исследование с рекомендацией продолжить прием высокогидролизных смесей в течение 6 мес или до достижения ребенком 1 года жизни.

Детям с недостаточной динамикой кожного процесса (снижение SCORAD <30% от первоначальных значений) проводили дополнительное обследование и назначали аминокислотную смесь.

Во время визитов врачом проводилось измерение массоростовых показателей. Эффективность диетоте-

рапии определялась родителями по 10-балльной шкале (0 — отсутствие эффекта; 10 — отличный эффект) 1 раз в неделю и врачом на втором визите. В течение всего исследования родители заполняли дневник питания ребенка, где фиксировался ежедневный объем съеденной смеси, а также аппетит ребенка, частота и характеристики стула.

Характеристика исследуемой смеси

Nutrilon® Пепти Аллергия с пребиотиками scGOS/lcFOS производится компанией «Нутриция» в соответствии с директивой FSMP 1999/21EC Евросоюза в отношении лечебного питания и отвечает рекомендациям ESPGHAN/ ESPACI и AAP по лечению детей, страдающих аллергией к белку коровьего молока. Nutrilon® Пепти Аллергия применяется у детей с рождения.

Белковый компонент в Nutrilon® Пепти Аллергия представлен глубокогидролизованным сывороточным белком, при этом на долю свободных аминокислот приходится 15–20%, а на долю короткоцепочечных пептидов — 80–85%.

Nutrilon® Пепти Аллергия содержит приблизительно на 50–60% меньше лактозы по сравнению с обычными смесями; комплекс иммуноактивных пребиотиков scGOS/lcFOS 0,8 г/100 мл, разработанный для воссоздания некоторых природных эффектов материнского молока. Состав смеси Nutrilon® Пепти Аллергия приведен в таблице.

Этические аспекты

Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института педиатрии. Специально для указанного исследования была создана форма информированного согласия.

Статистическая обработка данных

Результаты исследования представлены в соответствии с правилами описательной статистики. Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитаны как двусторонние с критическим уровнем значимости 0,05 или 0,01. Для выявления статистических взаимосвязей использован корреляционный анализ (параметрический или непараметрический в зависимости от распределения исследуемого признака). Все значения признака представлены как среднее и его стандартное отклонение — SD или медиана, 25-й и 75-й центили. Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включен 51 ребенок — 29 мальчиков и 22 девочки в возрасте 143,41 (SD 77,56) и 145,64 (SD 70,69) дня жизни соответственно ($p>0,05$).

Исследование закончили 46 детей. Неэффектив-

Таблица. Состав Nutrilon® Пепти Аллергия

Показатель	Единица измерения	Количество
Белок	г	1,6
казеин/сывороточный белок	%	глубокий гидр. сыв. белка
Жир	г	3,5
растительный	г	3,5
линолевая кислота	мг	458
α -линоленовая кислота	мг	84
Арахидоновая кислота	мг	6,7
Эйкозапентаеновая кислота	мг	1,4000
Докозагексаеновая кислота	мг	6,7
Углеводы	г	7,1
Глюкоза	г	0,3000
мальтоза	г	0,3000
полисахариды	г	3,6
мальтотриоза	г	
лактоза	г	2,9
Пребиотики	г	0,8
Минеральные вещества	г	0,3
Натрий (Na)	мг	20
Калий (K)	мг	75
Хлориды (Cl)	мг	41
Кальций (Ca)	мг	47
Фосфор (P)	мг	26
Магний (Mg)	мг	5,1
Ca/P		1,8
Железо (Fe)	мг	0,53
Цинк (Zn)	мг	0,5

ность диетотерапии отмечена у 3 (5,88%) пациентов, у одного пациента в переходном периоде развились колики, что побудило родителей отказаться от участия в исследовании, один ребенок выбыл из исследования в связи с несоответствием критериям включения (рис. 1).

Клинико-anamnestические показатели до начала исследования

Все дети, включенные в исследование, имели нормальные массоростовые показатели при рождении: масса тела — 3380,78 (SD 471,90) г, длина 51,62 (SD 2,46) см.

Продолжительность грудного вскармливания составила 2,20 (SD 2,03) мес, при этом только 9 (17,65%) детей получали молоко матери более 4 мес. Уже

Показатель	Единица измерения	Количество
Медь (Cu)	мкг	40
Марганец (Mn)	мкг	7,5
Селен (Se)	мкг	1,5
Молибден (Mo)	мкг	4,8
Хром (Cr)	мкг	2,9
Йод (I)	мкг	12
Витамины		
Витамин А	мкг-RE	53
Витамин D ₃	мкг	1,3
Витамин Е	мг-TE	1,0
Витамин K ₁	мкг	4,7
Витамин B ₁	мкг	50
Витамин B ₂	мкг	100
Ниацин	мг	0,43
Пантотеновая кислота (B ₅)	мг	0,33
Витамин B ₆	мкг	40
Фолиевая кислота	мкг	9
Витамин B ₁₂	мкг	0,18
Биотин	мкг	2,2
Витамин С	мг	9,2
Инозит	мг	3,3
Холин	мг	10,0
Карнитин	мг	1
Таурин	мг	5,2
Нуклеотиды	мг	3,2
Энергетическая ценность	ккал (кДж)	66 (275)
Осмоляльность	мосм/кг	280

на фоне грудного вскармливания в возрасте 2,21 (SD 1,36) мес у подавляющего числа детей отмечался дебют атопического дерматита (рис. 2). При этом достоверных различий по времени дебюта атопического дерматита у детей, получавших грудное молоко более 4 мес, а также корреляции между продолжительностью грудного вскармливания и началом атопического дерматита не выявлено.

В качестве терапии до начала исследования наиболее часто дети получали антигистаминные препараты (54,9%), топические глюкокортикостероиды II класса (43,1%), цинксоодержащие топические средства (25,5%). Двум (3,9%) детям для купирования кожных симптомов атопического дерматита назначался короткий курс парентеральных системных глюкокортикостероидов.

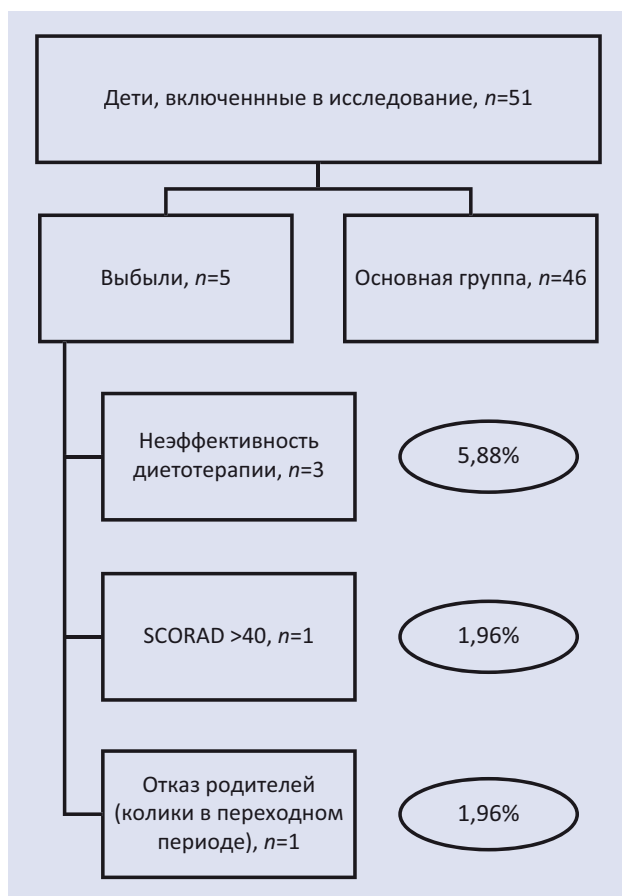


Рис. 1. Анализ причин выбывания пациентов из исследования.

Диетотерапия: переносимость

Согласно международным рекомендациям и протоколу исследования, всем детям с предполагаемой аллергией к белку коровьего молока была назначена диетотерапия в качестве базового патогенетического лечения. Переходный период от ранее получаемого за-

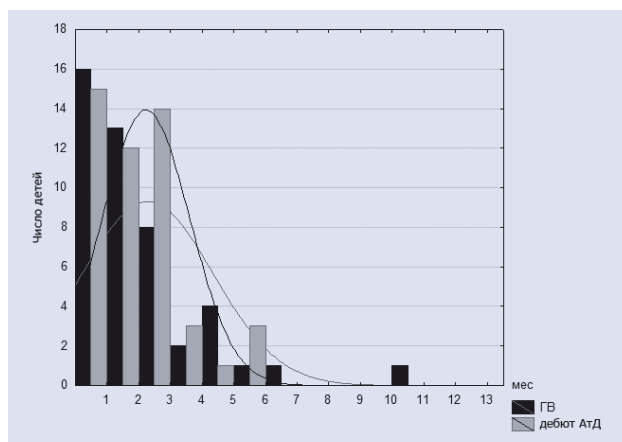


Рис. 2. Продолжительность грудного вскармливания и сроки дебюта атопического дерматита у детей, вошедших в исследование.

ГВ — грудное вскармливание, 2,20 (SD 2,03) мес;
АтД — атопический дерматит, 2,21 (SD 1,36) мес.

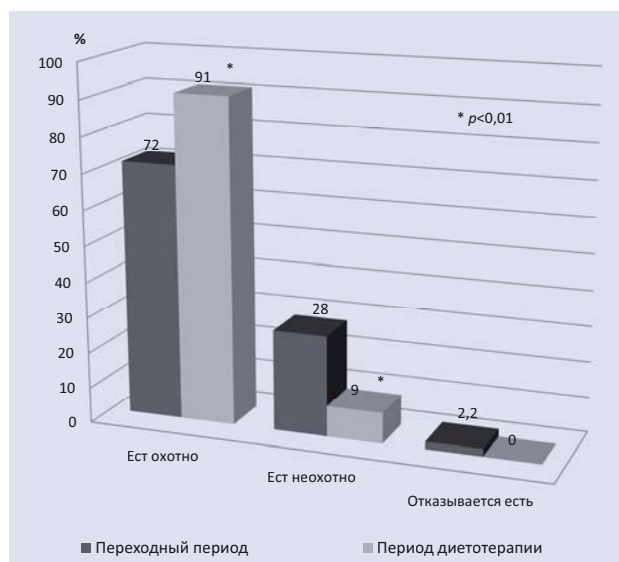


Рис. 3. Характер аппетита детей в переходном и основном периодах диетотерапии (по данным дневников наблюдения, заполняемых родителями).

менителя грудного молока до полной замены рациона исследуемой смесью составил 4,10 (SD 1,62) дня. Уже на фоне постепенного введения смеси у 72% детей родители отмечали хороший аппетит, а в основной период диетотерапии 91% детей охотно ели исследуемую смесь (рис. 3). Объем получаемой смеси в переходном и основном периодах составил 369,55 (SD 335,18) и 786,13 (SD 169,21) мл соответственно. На фоне приема изучаемой смеси у всех детей основной группы отмечалось увеличение массы и длины тела (рис. 4), соответствующие нормативным показателям у здоровых детей.

Диетотерапия: эффективность

Эффективность диетотерапии в отношении кожных симптомов атопического дерматита оценивалась на основании динамики индекса $SCORAD >30\%$ и потребности в наружной терапии. Показано, что на фоне 4-недельного курса диетотерапии высокогидролизной смесью на основе сывороточных белков с пребиотиками scGOS/lcFOS отмечалось купирование кожных симптомов атопического дерматита — индекс $SCORAD$ достоверно снизился с 26,66 (SD 9,19) до 6,63 (SD 4,36) балла (рис. 5). В начале исследования индекс $SCORAD$ превышал 30 баллов у 21 (41,18%) ребенка, по окончании исследования — ни у одного ребенка. Зависимости между возрастом дебюта атопического дерматита и тяжестью индекса $SCORAD$, а также между продолжительностью грудного вскармливания и индексом $SCORAD$ не выявлено.

Одним из показателей эффективности являлась оценка потребности в медикаментозной терапии. Отмечено, что на фоне диетотерапии достоверно снизилась потребность в наружной терапии топическими глюкокортикостероидами — более чем на 80%, цинк-содержащими топическими средствами — на 92%;

N1

в лечебно-профилактических смесях*



* Nutrilon — N1 в ежедневном выражении по категории заменителей грудного молока в сегменте Специальных смесей для питания детей до года. Расчеты ООО «Нутриция» частично основаны на данных, содержащихся в отчетах Nielsen по аудиту розничной торговли по категории заменителей грудного молока в сегменте Специальных смесей для детей до года (сегмент определен ООО «Нутриция» за период Июль 2013 г. — Июнь 2014 г., в Российской Федерации действовало на 12 августа 2014 г. © 2014, ООО «Эй Си НилбсЕН», Реклама, Мпр1499/08.14

Смеси Nutrilon® — питание при отсутствии возможности грудного вскармливания или недостатке грудного молока. Важно! Грудное молоко — лучшее питание для здорового роста и развития малыша. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться специалистом. Информация только для сотрудников системы здравоохранения.



Всегда стремиться к большему

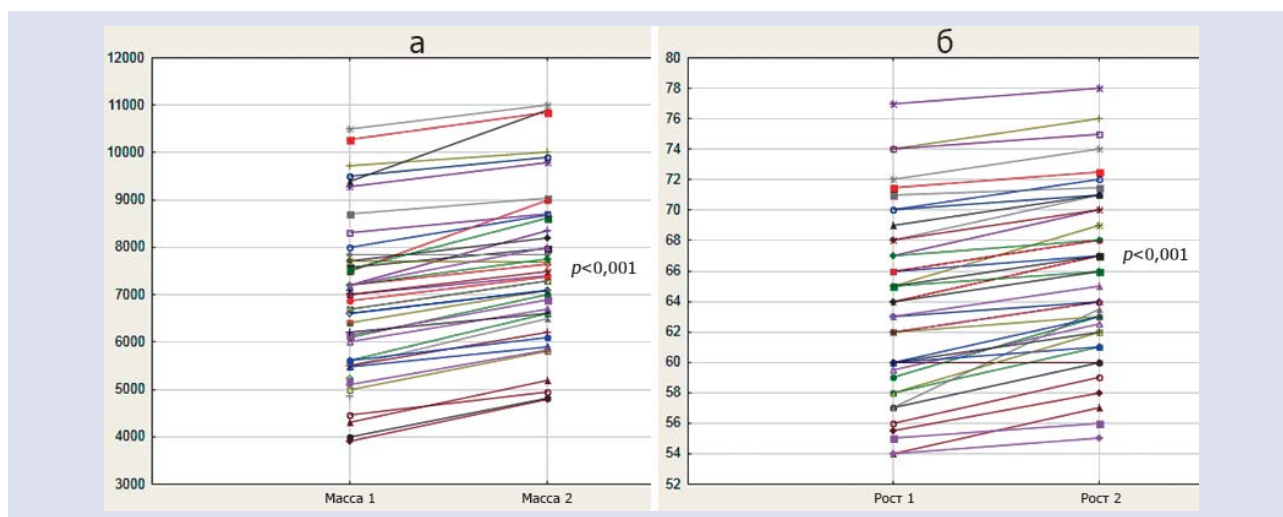


Рис. 4. Динамика показателей массы тела в г (а) и длины тела в см (б) у детей основной группы на фоне получаемой диетотерапии.

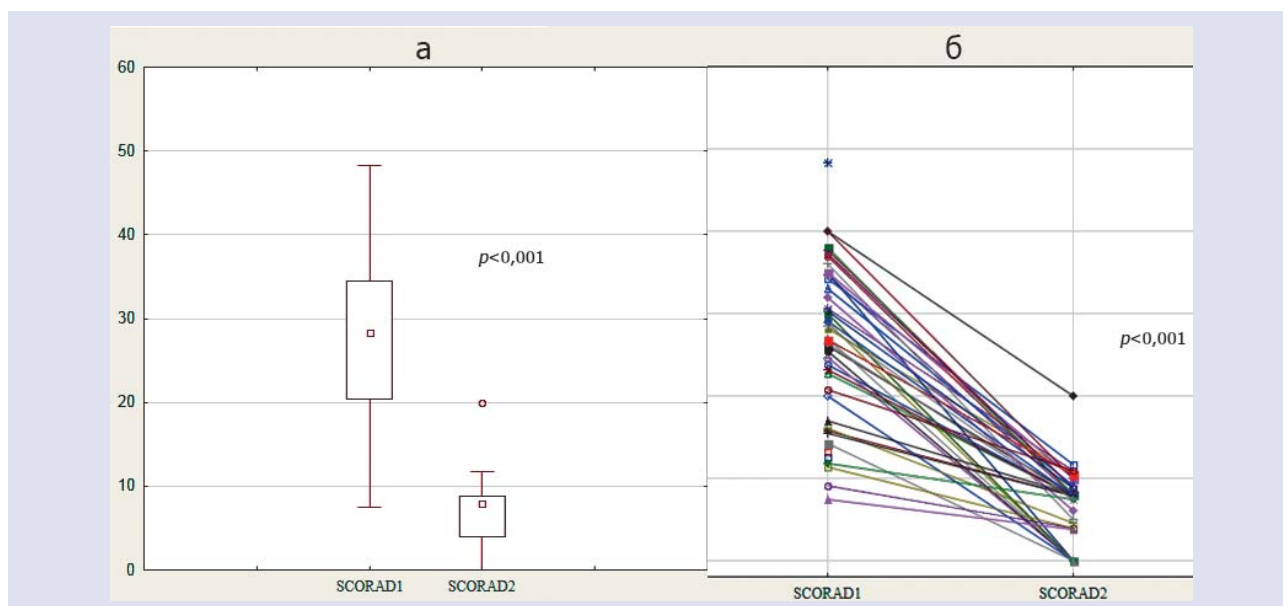


Рис. 5. Динамика тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD на фоне диетотерапии высокогидролизной смесью с пребиотиками scGOS/lcFOS.

а — до и после диетотерапии; б — индивидуальная динамика на фоне диетотерапии.

системные антигистаминные препараты, как и системные стероиды, по окончании исследования не потребовались ни одному из детей (рис. 6). В конце исследования подавляющее большинство (76%) детей в качестве наружной терапии получали лишь увлажняющие средства лечебной косметики.

Субъективная оценка эффективности

Субъективная оценка эффективности Nutrilon® Пепти Аллергия проводилась по аналоговой шкале от 0 до 10 баллов как родителями — еженедельно в течение всего приема смеси, так и врачами — на втором визите. Через 4 нед применения средняя оценка эффективности составила 8,53 (*SD* 1,51 балла) со стороны родителей и 8,72 (*SD* 1,20 балла) со стороны врачей.

Частота и характеристики стула

В состав исследуемой высокогидролизной смеси входит пребиотический комплекс галакто- и фруктоолигосахаридов scGOS/lcFOS; ранее в исследованиях были доказаны их эффекты в отношении частоты и характера стула, бифидогенное и иммуномодулирующее действие у здоровых детей [11–13]. На фоне диетотерапии у детей основной группы отмечалась физиологическая частота дефекаций — 1,88 (*SD* 0,94) раза в сутки. По мере увеличения объема вводимой смеси происходило достоверное улучшение характеристик стула. Так, у 88% детей стул был оформленный мягкий или кашицеобразный (рис. 7).

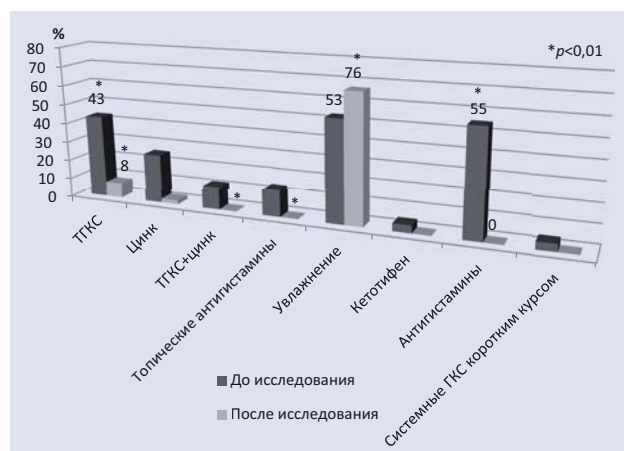


Рис. 6. Потребность в медикаментозной терапии в начале и конце исследования.

ТГКС — топические глюкокортикостероиды; ГКС — глюкокортикостероиды.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование — часть работы, проводимой Союзом детских аллергологов, направленной на внедрение в широкую педиатрическую практику в России адекватного и современного лечения пищевой аллергии различной степени тяжести у детей [14–17]. К сожалению, в нашей стране, несмотря на наличие руководств по лечению детей с пищевой аллергией [4, 5] и атопическим дерматитом [18], до сих пор используют методы лечения и рекомендации, основанные не на доказательной медицине, а лишь на узком эмпирическом опыте отдельных исследователей и учреждений. К таким методам лечения можно отнести использование козьего молока и смесей на его основе, изолированное лечение «дисбактериоза» и «ферментативной недостаточности» при пищевой аллергии и прочее. В недавно опубликованных работах проведен критический разбор некоторых из них [14, 18]. Результаты настоящего



Рис. 7. Характеристика стула у детей основной группы на фоне переходного периода и во время диетотерапии.

исследования также опровергают некоторые необоснованные суждения о диетотерапии детей с пищевой аллергией (например, необходимость применения только безлактозных высокогидролизных смесей, плохую переносимость и отказ от высокогидролизных смесей, недостаточную эффективность сывороточных гидролизатов).

В проведенном исследовании подтвердилось, что ранний дебют атопического дерматита возникает на фоне недостаточно продолжительного грудного вскармливания и потребления смесей на основе цельного белка коровьего молока уже в первые 2 мес жизни. По крайней мере у половины детей для терапии кожных симптомов при пищевой аллергии использовались антигистаминные препараты, несмотря на то что достоверные исследования эффективности антигистаминных средств второго поколения в лечении больных атопическим дерматитом отсутствуют [18]. Также отмечено широкое применение цинксо-державших препаратов «out of label», которые рекомендуются производителями детям старше 1 года.

Изучаемая смесь Nutrilon® Пепти Аллергия доказала свою эффективность в качестве первой линии диетотерапии у >90% детей с впервые выявленным атопическим дерматитом, предположительно связанным с аллергией к белку коровьего молока, что соответствует критерию эффективности лечебной смеси на основе гидролиза белка. Отсутствие корреляции между продолжительностью течения заболевания и тяжестью кожного процесса может объясняться своевременностью диетологического вмешательства. Снижение потребности в наружной и системной терапии указывает на необходимость подтверждения данных о фармако-экономической целесообразности диетотерапии высокогидролизными смесями. До настоящего времени таких работ в России не проводилось.

Показано, что изучаемая высокогидролизная смесь на основе белков сыворотки обеспечивает адекватное физическое развитие ребенка, которое становится возможным благодаря достаточному объему питания и хорошим вкусовым качествам. В более ранних работах [19] было показано, что при одинаковой эффективности в отношении купирования симптомов атопического дерматита за счет использования высокогидролизных смесей на основе белков казеина и сыворотки объем потребляемой высокогидролизной казеиновой смеси был достоверно ниже, чем при использовании высокогидролизной сывоточной смеси, что отражалось на показателях длины тела ребенка. Таким образом, в качестве первой линии диетотерапии атопического дерматита и аллергии к белку коровьего молока применение высокогидролизных сывоточных смесей может быть предпочтительней вследствие более близкого аминокислотного профиля к грудному молоку и лучших вкусовых характеристик, нежели у высокогидролизных казеиновых смесей.

Заключение

Проведенное исследование показало, что ранняя диагностика и своевременное нутритивное вмешательство высокогидролизной смесью на основе сывороточных белков с пребиотиками scGOS/lcFOS 0,8 г/л при первых кожных симптомах пищевой аллергии позволяет обеспечить ребенку физиологический рост, адекватное развитие и эффективное разрешение про-

блемы аллергии к белку коровьего молока. Настоящая работа подтвердила, что широкое внедрение международных стандартов и рекомендаций ведущих российских аллергологов в широкую педиатрическую практику позволит более четко контролировать течение аллергических заболеваний, улучшит качество жизни детей с атопическим дерматитом и их родителей, а также снизит фармакоэкономические затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children. ESPGHAN GI committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000; 106: 346–349.
3. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. WorldAllergyOrganization.
4. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Союз педиатров России. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик и др. М: Педиатр 2014; 48. (Diagnosis and treatment of allergy to cow's milk protein in infants and young children: guidelines. Union of pediatricians of Russia. A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.E. Borovik et al. (eds.). Moscow: Pediatr 2014; 48.)
5. Пищевая аллергия. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. М: Педиатр, 2013; 160. (Food allergy. Guidance for doctors. A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.E. Borovik, S.G. Makarova (eds.). Moscow: Pediatr 2013; 160.)
6. Национальная стратегия оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М: Союз педиатров России 2011. (National Strategy for optimizing feeding infants in the Russian Federation. Moscow: Russian Union of pediatricians 2011.)
7. Vandenplas Y., Koletzko S., Isolauri E. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child 2007; 92: 902–908.
8. Vandeplas Y., Hauser B., Blecker U. et al. The nutritional value of a whey hydrolysate formula compared with a whey-predominant formula in healthy infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 17: 92–96.
9. Verwimp J.J., Bindels J.G., Barents M. et al. Symptomatology and growth in infants with cow's milk protein intolerance using two different whey- protein hydrolysate based formulas in a Primary Health Care setting. Eur J Clin Nutr 1995; 49: Suppl 1: 39–48.
10. Giampietro P.G., Kjellman N.I., Oldaeus G. et al. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12: 83–86.
11. Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F. et al. MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 791–797.
12. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al. A mixture of prebiotics oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Arch Dis Child 2006; 91: 814–819.
13. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J. et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotics oligosaccharides incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. J Nutr 2008; 138: 1091–1095.
14. Пампура А.Н., Боровик Т.Э., Захарова И.Н. и др. Козье молоко в питании детей с аллергическими заболеваниями: мифы и реалии. Вopr соврем педиат 2012; 3: 94–99. (Pampura A.N., Borovik T.E., Zakharova I.N. et al. Goat's milk in the diet of children with allergies: myths and realities. Vopr sovrem pediat 2012; 3: 94–99.)
15. Пампура А.Н., Лаврова Т.Е., Тренева М.С. и др. Эффективность аминокислотной смеси при тяжелом атопическом дерматите у детей первого года жизни: результаты открытого многоцентрового проспективного исследования. Рос вестн перинатол и педиат 2013; 1:93–100. (Pampura A.N., Lavrova T.E., Treneva M.S. et al. Effectiveness of the amino acid formula in severe atopic dermatitis in infants: results of an open multicenter prospective study. Ros vestn perinatol i pediat 2013; 1: 93–100.)
16. Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чусылева А.А., Пампура А.Н. Особенности цитокинового профиля у детей раннего возраста с множественной непереносимостью пищевых белков. Рос аллергол журн 2012; 5: 76–80. (Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Chuslyeva A.A., Pampura A.N. Features of the cytokine profile in infants with multiple food intolerances proteins. Ros allergol zhurn 2012; 5: 76–80.)
17. Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. Аллергия на белок коровьего молока: тактика ведения больных на разных этапах диетотерапии. Педиатрия 2013; 6: 68–77. (Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., Makarova S.G. Allergy to cow's milk protein: tactics of the patients at different stages of dietetics. Pediatriya 2013; 6: 68–77.)
18. Намазова-Баранова Л.С. Атопический дерматит. М: Педиатр 2014; 72. (Namazova-Baranova L.S. Atopic dermatitis. Moscow: Pediatr 2014; 72.)
19. Филатова Т.А., Таран Н.Н., Лаврова Т.Е. Причины недостаточной эффективности лечения пищевой аллергии у детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 3: 100–105. (Filatova T.A., Taran N., Lavrova T.E. Reasons for lack of effectiveness of treatment of food allergy in infants. Ros vestn perinatol i pediat 2012; 3: 100–105.)
20. Mabin D.C., Sykes A.E., David T.J. Nutritional content of few foods diet in atopic dermatitis. Arch Dis Child 1995; 73: 3: 208–210.

Поступила 27.05.14

Новые виды молочных продуктов промышленного производства в питании детей в возрасте от 1 года до 3 лет

Т.В. Абрамова, О.В. Георгиева

НИИ питания РАМН, Москва

New commercial dairy products in the feeding of children aged 1 to 3 years

T.V. Abramova, O.V. Georgieva

Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Особое значение питание имеет для детей раннего возраста — для них характерны исключительно высокие темпы развития в сочетании с ограниченными запасами пищевых веществ в организме. Физиологические особенности детей раннего возраста свидетельствуют о том, что этот активный период в жизни ребенка требует адекватного отношения к питанию, которое во многом отличается от питания ребенка первого года жизни. В статье рассматриваются вопросы организации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет с использованием продуктов детского питания промышленного выпуска — новых комбинированных продуктов — стерилизованных десертов на молочной и фруктово-молочной основе и молочных коктейлей для питания детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, молоко, питание, продукты детского питания промышленного выпуска.

Nutrition is of particular importance in young children who are characterized by exceptionally high growth rates in conjunction with scarce resources of nutrients in their body. The physiological features of infants suggest that this active life period in the child requires adequate attitude towards his nutrition that largely differs from that during the first year of life. The paper considers the issues of organizing the nutrition of children aged 1 to 3 years, by using commercial infant dairy products — new combined products — sterilized milk- and fruit-milk-based desserts and milk cocktails for infant feeding.

Key words: children, milk, feeding, commercial infant food products.

Каждый период детства характеризуется своими особенностями роста и развития, степенью морфологической и функциональной зрелости отдельных органов и систем, спецификой физиологических и метаболических процессов. Развитие ребенка после окончания первого года жизни характеризуется появлением новых навыков, дальнейшим интенсивным ростом, постоянным совершенствованием функций органов и систем. У детей в возрасте от 1 года до 3 лет продолжают процессы роста и развития организма, формирование костно-мышечной, эндокринной и нервной систем. Постепенно совершенствуется пищеварение, повышается ферментативная активность пищеварительных соков. Формируется жевательный аппарат, совершенствуется акт жевания. У детей этого возраста продолжается формирование вкусовых ощущений. Вместе с тем сохраняется незрелость ферментативных систем и повышенная чувствительность слизистой желудочно-кишечного тракта к действию раздражающих веществ, что требует обеспечения щадящего питания. Таким образом, физиологические особенности детей раннего воз-

раста свидетельствуют о том, что этот активный период в жизни ребенка требует адекватного отношения к его питанию, которое во многом отличается от питания ребенка первого года жизни и постепенно приближается к питанию взрослого человека [1–3]. Соответственно этим изменениям меняются потребности организма в различных пищевых веществах, у ребенка постепенно начинают складываться пищевые привычки.

При организации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет следует учитывать следующие условия: полное удовлетворение физиологической потребности в энергии и пищевых веществах; оптимальное соотношение белков, жиров и углеводов в рационе детей этого возраста (табл. 1). В суточный рацион питания ребенка раннего возраста должны входить все основные группы пищевых продуктов, а именно — мясо и мясопродукты, рыба и рыбопродукты, молоко и молочные продукты, яйца, пищевые жиры, овощи и фрукты, хлеб и хлебобулочные изделия, крупы, макаронные изделия и бобовые, сахар и кондитерские изделия. Только в этом случае можно обеспечить детей всеми пищевыми веществами. Напротив, исключение из рациона тех или иных продуктов или, наоборот, избыточное потребление каких-либо из них неизбежно приводит к нарушениям в состоянии здоровья.

В рационе детей раннего возраста могут быть использованы как блюда, приготовленные в домашних

© Т.В. Абрамова, О.В. Георгиева, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:100–102

Адрес для корреспонденции: Абрамова Татьяна Владимировна — к.м.н., н.с. лаборатории возрастной нутрициологии НИИ питания РАМН
Георгиева Ольга Валентиновна — к.т.н., с.н.с. той же лаборатории
109240 Москва, Устьинский пр., д. 2/14

Таблица 1. Нормы физиологической потребности в энергии и пищевых веществах для детей от 1 года до 3 лет (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 18.12.2008 г.)

Показатель (в сутки)	Возрастная группа детей	
	от 1 года до 2 лет	от 2 лет до 3 лет
Энергия, ккал	1200	1400
Белок, г	36	42
В том числе животный, %	70	70
Жир, г	40	47
ПНЖК, % по ккал	5–10	
ω -6, % по ккал	4–9	
ω -3, % по ккал	0,8–1,0	
Углеводы, г	174	203
В том числе сахар, % по ккал	<10	

Примечание. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

условиях, так и продукты и блюда промышленного производства, которые в последние годы специально разработаны для детей 1–3 лет. Суточное количество пищи для детей в возрасте до 1,5 лет в среднем должно составлять от 1000 до 1200 г, от 1,5 до 3 лет — 1200–1500 г. Превышение этих объемов может привести к снижению аппетита, уменьшение — к недоеданию. Примерный суточный набор продуктов для детей в возрасте 1,5–3 года приведен в табл. 2 [2].

Введение в рацион питания детей от 1 года до 3 лет полдников и повышение энергетической ценности рационов питания требует расширения ассортимента продуктов и блюд, и в частности, включения в рацион

Таблица 2. Примерный среднесуточный набор продуктов для детей от 1,5 до 3 лет (г, брутто)

Прием пищи	Количество
Хлеб пшеничный	75
Хлеб ржаной	30
Крупы, бобовые, макаронные изделия	35
Картофель	210
Овощи разные	260
Фрукты свежие	150
Фрукты сухие	6
Сахар	45
Кондитерские изделия	15
Масло сливочное	23
Масло растительное	10
Яйца, шт	0,5
Молоко, кефир, мл	450
Творог	35
Сметана	7
Мясо, птица	100
Рыба-филе	33

сладких блюд. К их числу относятся десерты и коктейли, которые были недавно разработаны и созданы рядом производителей продуктов детского питания.

В настоящее время питание детей раннего возраста в Российской Федерации во многих случаях является неадекватным. В частности, в 2006 г. НИИ питания было проведено мультицентровое исследование, в ходе которого были изучены особенности питания детей раннего возраста в 6 административных округах РФ [4, 5]. Результаты этих исследований позволили выявить определенные отклонения от современных научных принципов вскармливания детей раннего возраста. Изучение рационов питания детей 12–24 мес жизни показало, что более 20% детей этого возраста не получают ежедневно мясные или рыбные продукты, фрукты и овощи; специализированные детские молочные продукты промышленного выпуска (молоко, кефир, творог) потребляли не более половины детей, тогда как остальные дети потребляли молочные продукты массового потребления [4, 5].

Довольно часто дети в возрасте старше года не получают в достаточном количестве молоко и молочные продукты, фрукты и овощи, а также многие другие продукты не потому, что их нет в рационах питания, а потому, что дети неохотно употребляют «чисто» молочные или «чисто» фруктовые продукты. Тем не менее в питании детей старше года по-прежнему большая роль принадлежит молоку и молочным продуктам как важным источникам высококачественного белка (около 3 г/100 мл), а также кальция и витамина В₂. Молоко и кисломолочные продукты должны входить в детский рацион ежедневно в количестве не менее 500–600 мл. Молоко и молочные продукты являются источником не только белка и жира, но и одним из основных поставщиков легкоусвояемого кальция, необходимого для образования костной ткани, а также витамина В₂. [6]. В то же время в молоке отсутствует ряд пищевых факторов, в частности, недостаточно высоко содержание некоторых витаминов и микроэлементов. В коровьем молоке — низкое содержание вита-

мина С, минеральных веществ (калия, железа), а также пребиотических веществ, которые играют важную роль в обеспечении функций желудочно-кишечного тракта; отсутствуют органические кислоты. В связи с этим одной из задач современной нутрициологии является разработка и создание обогащенных молочных продуктов, адаптированных к физиологическим потребностям ребенка старше года и привлекательных для детей с точки зрения их вкусовых свойств — так называемых комбинированных продуктов [6].

Ряд таких продуктов создан отечественной фирмой-изготовителем ОАО «ПРОГРЕСС», это стерилизованные десерты на молочной и фруктово-молочной основе для питания детей раннего возраста под торговой маркой «ФрутоНяня». К ним относятся десерты (на молочной и фруктово-молочной основе) и молочные коктейли.

Стерилизованные молочные десерты и коктейли представляют собой жидкие напитки (коктейли) или густые продукты (десерты) на молочной основе с добавлением кукурузного крахмала, каррагинана, манной крупы (в качестве загустителя), натурального экстракта ванили, какао-порошка или фруктовых пюре. Данные продукты для детского питания могут служить источником углеводов (12,0–13,6 г/100 г в молочных десертах и 7,7–10 г/100 г — в молочных коктейлях), молочного белка (2,7–2,8 г/100 г — в молочных коктейлях) и жира (2,1–2,8 г/100 г в молочных коктейлях). Содержание добавленной сахарозы составляет 3,0–6,0 г на 100 г продукта. Энергетическая ценность указанных продуктов — 55,0–89,0 ккал/100 г. Содержание калия в десертах — 80–160 мг на 100 г продукта. Десерты на молочной основе и молочные коктейли для детского питания содержат кальций (источником

которого является молоко), десерты на фруктово-молочной основе содержат калий (из фруктовых соков и пюре). Десерты на фруктово-молочной основе обогащены аскорбиновой кислотой.

Таким образом, новые продукты для детского питания — десерты (молочные и фруктово-молочные) и коктейли обладают хорошими органолептическими свойствами и могут быть использованы в питании детей раннего возраста в качестве сладкого блюда. Их можно предлагать детям после основного приема пищи, например в полдник, и в небольших количествах. Десерты и коктейли могут заменить кондитерские изделия, которые не рекомендуются детям ранее 5-летнего возраста, так как десерты также обладают приятным сладким вкусом, но имеют более высокую пищевую ценность по сравнению с традиционными кондитерскими изделиями. Использование десертов и коктейлей в питании детей раннего возраста целесообразно, в связи с накапливающимися данными о возможном неблагоприятном влиянии избытка сахара в рационах питания детей на их здоровье (в частности, развитие кариеса, избыточной массы тела) [7]. Необходимо ограничение сладких кондитерских изделий и сахара в рационах детей раннего возраста, так как их неконтролируемое потребление может вести также к снижению аппетита и вытеснению из рациона продуктов с высокой пищевой ценностью. Следует учесть, что формирование правильных стереотипов питания происходит в раннем детском возрасте [8].

Исходя из этого, новые продукты питания для детей раннего возраста — десерты и коктейли целесообразно вводить в питание детей старше года с целью расширения вкусовых диапазонов продуктов детского питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детское питание. Руководство для врачей под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М 2009; 420–421: 453–462. (Baby food. Manual for doctors) V.A. Tutel'jan, I.Ja. Kon' (eds.). Moscow 2009; 420–421: 453–462.)
2. Питание здорового и больного ребенка. Пособие для врачей под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня, Б.С. Каганова. М 2009; 58–61. (Nutrition of healthy and sick child. Manual for doctors) V.A. Tutel'jan, I.Ja. Kon', B.S. Kaganov (eds.). Moscow 2009; 58–61.)
3. Конь И.Я., Абрамова Т.В., Коновалова Л.С. и др. Новые подходы к организации питания детей от 1 года до 3 лет с использованием продуктов промышленного производства. Лечащий врач 2008; 7: 28–32. (Kon' I.Ja., Abramova T.V., Konovalova L.S. et al. (New approaches to nutrition of children from 1 year to 3 years using products of industrial production) Lechashhij vrach 2008; 7: 28–32.)
4. Тутельян В.А., Батуринов А.К., И.Я. Конь и др. Характер питания детей грудного и раннего возраста в Российской Федерации: практика введения прикорма. Педиатрия 2009; 6: 77–83. (Tutel'jan V.A., Baturin A.K., I.Ja. Kon' et al. (Nutrition of baby and children in young age in the Russian Federation: the practice of introduction of complementary
5. foods) *Pediatrics* 2009; 6: 77–83.)
5. Тутельян В.А., Батуринов А.К., И.Я. Конь и др. Оценка состояния питания и пищевого статуса детей грудного и раннего возраста в Российской Федерации. Вопр питания 2010; 6: 57–64. (Tutel'jan V.A., Baturin A.K., I.Ja. Kon' et al. (Assessment of nutritional status and nutritional status baby and young children in the Russian Federation) *Vopr pitaniya* 2010; 6: 57–64.)
6. Георгиева О.В., Конь И.Я. Современные продукты для детей старше года. Молочная промышленность 2011; 8: 54–55. (Georgieva O.V., Kon' I.Ja. (Modern products for children over one year of age) *Molochnaja promyshlennost'* 2011; 8: 54–55.)
7. Конь И.Я. Углеводы пищи и здоровье детей и подростков. Пищевая промышленность 2005; 4: 14–16. (Kon' I.Ja. Carbohydrates food and health of children and teenagers) 2005; 4: 14–16.)
8. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Суржик А.В. Особенности формирования вкусовых привычек у детей. Вопр дет диетол 2008; 5: 38–42. (Ladodo K.S., Borovik T.E., Semenova N.N., Surzhik A.V. (Peculiarities of forming food habits in children) *Voprosy detskoj dietologii* 2008; 5: 38–42.)

Поступила 09.06.14

Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2014» Москва, 12–13 июня 2014 г.

12-13 июня 2014 года в Москве (в Центральном Доме ученых, по адресу: ул. Пречистенка, д. 16) проведен очередной VIII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2014».

Основным организатором Конгресса «Детская кардиология 2014» была Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» при поддержке обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Министерства здравоохранения Российской Федерации, Комитета общественных связей Правительства Москвы и Департамента здравоохранения города Москвы.

В этом году Конгресс в очередной раз подтвердил статус главного Российского научного форума детских кардиологов. В нём приняло участие 528 делегатов из 44 регионов Российской Федерации и стран СНГ (Белоруссии, Казахстана, Молдавии, Украины). Среди гостей были ведущие зарубежные специалисты из Великобритании, Германии, Испании, Италии, США, которые приняли участие в научных и образовательных мероприятиях Конгресса.

Важными темами Всероссийского Конгресса «Детская кардиология 2014» стали:

1. Проблемы внезапной смерти в молодом возрасте, включая внезапную смерть детей грудного возраста, внезапную сердечную смерть при занятиях спортом, а также внезапную смерть у детей с наследственными, в т.ч. орфанными, заболеваниями сердца.
2. Трудный пациент в детской кардиологии. На Конгрессе специалисты из различных регионов России провели разбор наиболее сложных случаев из своей практики.
3. Врожденные пороки сердца
4. Утверждение рекомендаций по ожирению у детей и подростков, подготовленных ведущими специалистами в педиатрии.

Впервые Конгресс был проведен в формате «школ детских кардиологов», что включало разбор проблем ведущими специалистами, разбор наиболее важных аспектов и обсуждение: «Синкопальные состояния у детей», «Диагностика и лечение миокардитов у детей. Современный взгляд и текущие знания по проблеме», «Хроническая сердечная недостаточность», «Многогранный метаболический синдром», «Интервенционная аритмология — разбор спорных сложных и интересных случаев», «Вопросы пропедевтики и динамического наблюдения после оперативной коррекции ВПС у детей», «Критические состояния периода новорожденности: гипоплазия и обструкция «левого сердца» и аорты», «РСВ инфекция у детей с врожденными заболеваниями сердца: вопросы профилактики», «Нарушения ритма сердца у детей первого года жизни: дифференциальная диагностика и неотложная терапия», «Морфологические особенности поражения сердца у детей», «Школа по визуализации в детской кардиологии», «Тетрада Фалло: простой диагноз, сложные решения».

В рамках Конгресса прошел I ВСЕРОССИЙСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ СЪЕЗД «Легочная гипертензия». Последние годы отмечены стремительным ростом возможностей эффективного лечения легочной гипертензии, совершенствованием диагностических технологий. Одно из главных условий эффективного лечения является установление причины развития лёгочной гипертензии, что требует совместной кропотливой работы специалистов различного профиля — детских кардиологов, кардиохирургов, ревматологов, пульмонологов и др.

В рамках Конгресса традиционно прошел «Конкурс молодых ученых». Молодые специалисты проявили эрудицию, высокий уровень профессиональных знаний, свободу владения научным материалом и великолепное качество демонстрационных материалов. Конкурс завершился поощрением и награждением конкурсантов.

Оргкомитет Конгресса

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

21–23 октября 2014 года в Гостиничном комплексе «Космос»
(г. Москва, проспект Мира, д. 150) пройдет
ХІІІ РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. ЕВДОКИМОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ДЕТСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. Г.И. ТУРНЕРА
ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ «ЗАЩИТА»
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНГРЕССА:

Камкин А.Г. (ректор ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», профессор, доктор медицинских наук)

Байбарина Е.Н. (директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук)

Васильев А.В. (директор Департамента научного проектирования Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук)

Царегородцев А.Д. (советник ректора ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», профессор, доктор медицинских наук)

Школьников М.А. (директор Научно исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», профессор, доктор медицинских наук)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНГРЕССА:

Длин В.В. (заместитель директора Научно исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России»)

САТЕЛЛИТНЫЕ КОНГРЕССЫ:

**ІХ РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ**

VI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ

**XI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИИ
ВСЕРОССИЙСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ:**

XII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста»

VI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Генетическое здоровье детей и современные возможности диагностики и лечения наследственных заболеваний детского возраста»

III ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

по детской гастроэнтерологии и нутрициологии

V ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»

IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ЛОР-патология в практике врача-педиатра»

X НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Стоматологическое здоровье ребенка»

КОНФЕРЕНЦИЯ и ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ

молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии

XIII ВСЕРОССИЙСКАЯ ВЫСТАВКА

«Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии»

АДРЕС СЕКРЕТАРИАТА ОРГКОМИТЕТА КОНГРЕССА:

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Тел.: (499) 487-05-69

Факс: (495) 484-58-02

Е-mail: congress@pedklin.ru

Сайт Конгресса: www.congress2014.pedklin.ru



ДИТЯ И МАМА
ЕКАТЕРИНБУРГ

Научно-практическая конференция с международным участием
«Нерешенные вопросы акушерства и гинекологии»,
посвященная 100-летию со дня рождения Р.А. Мальшевой

VI Специализированная выставка «Дитя и Мама. Екатеринбург 2014»

14–15 октября 2014 г.
Екатеринбург, ЦМТЕ. Куйбышева, 44

Организационный комитет приглашает Вас принять участие в работе Научно-практической конференции с международным участием «Нерешенные вопросы акушерства и гинекологии».

За 6 лет работы проект приобрел статус широкомасштабного престижного мероприятия в сфере охраны материнства и детства и стал предметом внимания специалистов не только в Екатеринбурге и Свердловской области, но и во всем Уральском регионе.

В рамках конференции планируется обмен опытом специалистов службы родовспоможения, представление результатов научных достижений по разработке и внедрению в практическое здравоохранение новых медицинских технологий, способствующих сохранению и укреплению репродуктивного здоровья населения, реализации репродуктивной функции семьи, улучшению состояния здоровья матери и ребенка.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Свердловской области
- ФГБУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»
- Российское общество акушеров-гинекологов
- ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России
- RTE-Group

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА

- Вспомогательные репродуктивные технологии — от подготовки к конечному результату
- Гемолитическая болезнь плода и новорожденного
- История перинатальной медицины
- Кесарево сечение и вакуум-экстракция в перинатальной медицине
- Материнская смертность и «near-miss» в акушерстве
- Многоплодная беременность
- Неотложные состояния в акушерской практике
- Новорожденные с ЭНМТ и ОНМТ
- Особый ребенок
- Перинатальная психология
- Перинатальная эндокринология и иммунология
- Перинатальные и репродуктивные потери
- Перинатальные технологии 21-го века, организация перинатальной помощи
- Предгравидарная подготовка
- Пренатальная диагностика
- Проблемы пострепродуктивного периода
- Ранние сроки беременности
- Реанимация новорожденных
- Репродуктивное здоровье подростков
- Репродуктивно-значимые инфекции
- Репродуктивный выбор
- Сверхранние преждевременные роды
- Смежные специалисты в решении перинатальных проблем
- Тромбофилии, генетика, протеомика и клеточные технологии в перинатологии
- Фармакотерапия и полипрагмазия в перинатальной практике
- Фетальная хирургия
- Этические и юридические проблемы перинатальной медицины

ВЫСТАВКА

По сложившейся традиции конференцию дополнит выставка отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, а также современных информационных технологий.

ОРГАНИЗАТОРЫ

Руководитель научной программы:

Башмакова Надежда Васильевна

Директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, д.м.н., профессор

главный акушер-гинеколог УФО

Мальгина Галина Борисовна

заместитель директора по НИР ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, д.м.н., профессор

По вопросам публикации материалов конференции:

Давыденко Наталья Борисовна

Руководитель отдела по разработке и внедрению новых медико-организационных форм перинатальной помощи ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, к.м.н.

Тел.: +7 (343) 371-96-43

E-mail: orgomm@mail.ru

По вопросам участия:

Москва

Татьяна Быкова

Руководитель проекта

Тел.: +7 (495) 921 44 07 доб. 135

E-mail: t.bykova@rte-expo.ru

Екатеринбург

Ксения Дьяченко

Менеджер проекта

Тел.: +7 (343) 310 32 49 доб. 106

E-mail: k.dyachenko@rte-ural.ru

Уважаемые коллеги!

Не забудьте подписаться на наш журнал

«Российский вестник перинатологии и педиатрии»

Подписаться на журнал можно по каталогам «Роспечать» и «Пресса России» в любом отделении связи РФ.

Подписная кампания на **первое полугодие** начинается 1 сентября предыдущего года.

На **второе полугодие** – 1 апреля текущего года,
а заканчивается в сроки, определяемые распространителем самостоятельно.

Подписка по безналичному расчету (для организаций) принимается в соответствии с процедурой, утвержденной Федеральной службой почтовой связи РФ.

Индекс подписки – 73066 (Роспечать); 43519 (Пресса России).

Подписка для **частных лиц** принимается по форме Ф.СП-11
в любом отделении связи РФ.

Индекс – 73065(Роспечать); 43516 – (Пресса России).

Форма **Ф.СП – 1** приведена ниже. Ее можно заполнить и вырезать.

Наше издание представлено в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

На платформе eLIBRARY.ru в платном доступе размещены полные электронные версии журналов за текущий год, а также архивные номера с различными формами подписки.

Ф. СП-1

Федеральная служба почтовой связи РФ
ПСК «Моспочтамт»

АБОНЕМЕНТ на ежегодный журнал
(наименование издания)

"Российский вестник перинатологии и педиатрии"
(наименование издания)

Количество комплектов

на 20__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда
(почтовый индекс) (адрес)

Кому
(фамилия, имя, отчество)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

на ежегодный журнал
(наименование издания)

ПВ мосты литер

"Российский вестник перинатологии и педиатрии"
(наименование издания)

Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов

Стоимость переадресовки руб. коп. Количество комплектов

на 200__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда
(почтовый индекс) (адрес)

Кому
(фамилия, имя, отчество)



R.O.C.S.
REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

Умные зубные пасты!



С самого первого зуба!



Эффективная защита на основе натуральных компонентов. Доказано!*

Забота о здоровье зубов ребенка должна начинаться с первых месяцев жизни. В этом Вам помогут зубные пасты R.O.C.S.® Baby, нежная формула которых состоит из **высококачественных растительных БИО-компонентов**, сохраняющих высокую активность благодаря применяемой низкотемпературной технологии производства зубной пасты. Эффективно **улучшают гигиену, нормализуют состав микрофлоры** полости рта*, снимают **воспаление десен**, в том числе и при прорезывании зубов, **защищают зубы от кариеса***. **Безопасны при проглатывании. Не содержат фтора, антисептиков, лаурилсульфата натрия и парабенов.**

Зубные щетки R.O.C.S.® Baby - Все гениальное просто!

Удобны в использовании. **Гигиеничны**, так как легко моются и не содержат резиновых вставок, на которых обычно начинают размножаться бактерии. **Безопасны** за счет уникальной технологии полировки кончиков щетины, что предотвращает травму десны и эмали зубов.



На правах рекламы. Товар сертифицирован.

*Подтверждено клиническими исследованиями



ОДОБРЕНО
Национальной Академией
эстетической стоматологии

R.O.C.S.® – генеральный партнер
Профессионального общества
гигиенистов стоматологических



www.rocs.ru

